

M. Kir. Ferenc József - Tudományegyetem Gyógyszertani - Gyógyszerismereti  
Intézete.

Igazgató: Dr. Jancsó Miklós egyetemi ny. rk. tanár.

### A d a t o k

a Helleborus Pharmacognosiájához.

Gyógyszerészdoktori értekezés.

Irta:

bábai Bay Ödön.



Szeged. 1940.



M. Kir. Ferenc József - Tudományegyetem Gyógyszerügyi - Gyógyszerismereti

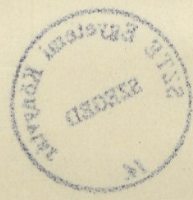
Intézet.

Igazgató: Dr. Jancsó Miklós egyetemi ny. rk. tanár.

Adatok

Hellobornus Pharmaceutica

B 5012



E - 238

Szeged. 1940.



B r a u n H. /1./: "A Cratageus oxyacatha physiopharmacognosiai és pharmacologiai vizsgálatok" című dolgozatának elején hosszasan ír arról, hogy a pharmacologusok elhanyagolták a drogok vizsgálatát és az orvosok is mindjobban elszoknak a növényi gyógyszerek alkalmazásától. Örömmel fogadja tehát az olyan újabb irányu törekvéseket, melyek igyekeznek bevezetni a therápiás kezelésbe, a már csak népgyógyászatban elterjedt gyógynövényeket.

S c h l e m m e r F. /2./ prof.-nak /München/: "Vizsgálatok chelidonium májusról" irt munkájában azt írja, hogy a Pharmacognostáknak ma elsőrendű feladatuk, hogy foglalkozzanak olyan növényekkel, melyek régebben nagy becsben állottak, ma viszont már kevés jelentőségük van a therápiában. Így reméli, több új értékes gyógyszer bevezetését.

Ilyen irányu törekvésekről az utóbbi időben igen sokat olvashatunk.

Az ókorban terelődött először a figyelem a Helleborusra, mikor is egy kecskepásztor, Proitos király leányát Melampust, az örülségből vele kigyógyította. Hyppokratikusok pontos leírását adják alkalmazásának és hatásának. A középkori gyógyszerkönyvekben gyakran találkozunk a Helleborus névvel. Megtaláljuk: H y p p o k r a t e s /3./ B o c k /4./, M a t t h i o l u s /5./, H a l l e r /6./, O s i a n d e r /7./, H u f e l a n d /8./, S c h n e i d e r /9./, H a u f f /10./, M a c l e a n /11./ stb. stb. munkáiban, hol ajánlják makacs



székrekedés és tejmegrekedéstől kezdve egész komplikáltabb idegrendszeri megbetegedések gyógyszereként. Munkáikban sok példát is közölnek sikeres gyógyításaikról. Behatóbban, az 1800-as évek második felében irányul a kutatók figyelme e gyógynövény felé, mikor is előállítják hatóanyagait tiszta állapotban, megvizsgálják pharmacologiai hatását, sokat foglalkoznak a növény és szövettanával. Bár teljesen tisztázni e növényvel kapcsolatban mindent nem sikerült, mégis különösképpen 20 évig alig-alig foglalkoznak vele, bár több külföldi gyógyszerkönyvben ma is hivatalos. 1939-ben 3 értékes dolgozat jelent meg a Helleborus különböző fajtáiról és azoknak kémiai illetve növény-tani vizsgálatairól.

Munkám során, tőlem telhetőleg igyekeztem, nálunk csak népies állatgyógyászatban használt, ma még therápiái szempontból értéktelennek vélt növényt, a megismeréshez valamivel közelebb hozni. Helleborus fajokról általában.

A később tárgyalandó Helleborus fajok/ Ranunculácae/ külső morphológiájának leírását szakkönyvekben megtaláljuk. Általánosságban foglalkozom a Helleborus fajokkal és azok különbségeivel.

A Helleborus szó ethymológiájával sokan foglalkoztak, de még ma sem tisztázott.

Erős, cserjeszerű növények. Szárak ritkán fás./Helleborus Livisus/ Rhisomájuk erősek, tömöttek, nehezen törhetőek.



Lombleveleik szárasok, osztottszerűk fogazott. Kocsánjuk hasonlóak a szárukhoz.

Kb. 22 egymáshoz közelálló fajuk van, melyek különösen a Középtenger vidékén, Kisázsiaiban a Kaukázus vidékén, Németországban és Magyarország délnyugati részén honosak, kimondottan mészelzők, chimonophilok és basiphilok. A Helleborus fajok 2 szektióra oszthatók:

I., Caulescentes: több lomblevéllel, inkább fás szárral, Helleborus Foetidus, Lividus/ előfordulási helyeik Korzika, Szardínia, Balackári szigetek/ H. Vesicarius Szíriában is előfordul./

II., Scapigeri: kevesebb lomblevéllel, egyenként a rhizómából eredő szárral, virágaik rejtett mézzel. Több fajtája és számos hybrid formája /niger, odorus, atrorubens stb./ mint pompás téli és tavaszi virágok kedveltek. Virágaik különböző színűek, tényleg a hó alatt, vagy kora tavasszal virágoznak. Valamennyi Helleborus fajta csipős, undorító ízű, mérges növény. Éppen ezen undorító ízük miatt az állatok nem bántják, így a mezőkön maradnak.

#### A gyökerek anatómiai vizsgálata:

Tekintettel arra, hogy az officinális H. fajok anatómiája már annyira fel van dolgozva, hogy ezeknek összehasonlító vizsgálata felesleges volna, így munkám során Erdőtelekről, a budapesti egyetemi füvészkertből kapott friss élő növényekből készí-



tettem szövettani metszeteket, mégpedig a főgyökerből, mellékgyökerekből és a járulékos gyökerekből. *H. viridis*, *niger*, *odorus*, *atrirubens* gyökerének vizsgálatánál ugyanazt találtam, mint azt már előttem több szerző leírta, így ezeknek szövettani vizsgálatának ismételt közlése feleslegessé válik.

A *Helleborus Purpurescens* szövettani vizsgálatánál véleményem nem egészen egyezik, az irodalomban megjelent egyes közleményekkel. Így ezen *H.* faj gyökerének anatómiájával bővebben szándékozom foglalkozni. munkám során metszetet készítettem, egy es két esztendő növény fő, mellék és járulékos gyökeréből. Sem a főgyökeret, sem ennek oldalgyökereit két esztendőnél idősebb növényeknél nem vizsgáltam, mert a főgyökér korábban satnyul el. A fentnevezett gyökerek mindegyikéből fagyasztó mikrotonnal készítettem a metszeteket és azokat glicerinbe téve vizsgáltam.

#### Egyéves növény főgyökere.

A gyökeret barnás színű metadermis borítja, melynek sejtjei tangenciális irányban kissé megnyultak. A metadermis alatt, a kéregnek mintegy tíz sejtsorából álló kéregparenchima következik, mint tároló szövetrész, apró egyszerű és összetett keményítőszemekkel. A farésztől Caspary után elnevezett szemcséi által jellegzetes, hüvely /endodermis/ veszi körül. A vizsgált gyökér diarchikus. A másodlagos vastagodás kifejezett, fiatal és idősebb edények között kétszeres nagysági különbség van.



Kétéves növény főgyökere.

A metadermissel borított kéregnek szerkezete ugyanolyan, mint az előbbié. A gyökér diarchikus és miként az előbbi gyökérnek, úgy ennek is másodlagos vastagodási szaporulata van.

M e l l é k g y ö k e r e k :

A főgyökérből kifejlődött mellékgyökerek egy esztendő növényénél.

A gyökeret metadermis borítja, az alatta lévő kéregrészen kifejezetten észrevehető az intercellulális járatok. A központi henger igen kicsi. Diarchikus. Az edények száma a két nyálában 12.

/pontosan  $5 + 7$ /

A főgyökérből kifejlődött mellékgyökerek két esztendő növényénél.

A metszet átmérője, illetve a gyökér vastagsága az előbbihez viszonyítva megnagyobbodott. A metadermis alatt a kéregrész 8 sejtsorból áll. Az endodermis gyűrűn belüli rész vastagodása az előbbihez képest kifejezett.

J á r u l é k o s g y ö k e r e k :

A járulékos gyökerek szövettani szerkezetének változékonysága.

W a l l i s és S a u n d e r s /12./ a földalatti szervek anatómiájáról szóló értékes kritikai művükben a *H. niger*, valamint a *H. viridis*-nél minden vitán felülálló módon megállapították, hogy a szítás edénnyalábok száma, fentnevezett két fajta mindegyikénél egy és ugyanazon gyökérnél változó. A nevezett kutatók a járulékos gyökerek anatómiai szerkezetét oly módon elemezték, hogy ugyanazon gyökérből,



különböző távolságokban csináltak metszeteket, mégpedig a gyökerek tövétől számítva. Ilyképen az első metszet,ugyszolván magánál a szárnál kezdődött.

Hasonlóképen vizsgáltam a *H. purpurescens*-t olyképen, hogy különböző példányokból két cm. távközben készítettem belőle a fenti módon keresztmetszeteket. Tehát az egyes számú mindjárt a tőnél vágott első metszeteket jelöli, a kettes szám a fentiektől két cm.-re eső metszetekből készült preparátumok jelölésére szolgál és így tovább. Ha egy bizonyos metszet-*n*- számmal jelöltetik, ugy ez azt jelenti, hogy távolsága a gyökér tövétől  $2 / n-1 /$ -re esik.

I. Sorozat: Az összes preparátum számszerint 3, 5-5 szítás edénnyalábot tartalmaz. A 3-as számú készítménynél a vastagodásnak egy gyöngye másodlagos növekedése észlelhető.

II. Sorozat: Szintén kifejező a másodlagos vastagodás az összes metszeteknél. A gyökér teljes egészében triarchikus. A metszet közepén bél van, mely "sclereid"-ekből épült fel. A bél alakjára nézve megközelítően hasonló az egyenlőoldalu háromszöghöz. A másik metszet bélrésze kifejezetten kerekded formájú. Két metszetből a bél teljesen hiányzik. Ezen leírt készítmények összehasonlításából világosan következik, hogy a bél jelenléte és jellege, vagy annak hiánya, a *H. purpurescens*-nél nem szolgálhatnak a járulékos gyökér anatómikus szerkezetének állandó jellegéül, minthogy egy és ugyanazon sorozatnál feltűnően változnak.



III. Sorozat: A henger közepét itt egy igen kis scle-reides bél tölti ki. Ezen sorozat minden preparátumánál a vastagodásnak egy másodlagos növekedése figyelhető meg.

IV. Sorozat. Négy preparátumból áll. Figyelemre méltó itt az első és második metszet. Az első metszetenél a megvizsgált gyökérnek tetrarchikus szerkezete van, míg a másikonál triarchikus az edénnyaláb. Ezen preparátumoknál másodlagos növekedés nem észlelhető.

V. Sorozat: Három metszetből áll. Egy készítménynél a bélrész hiányzik, a többiekénél megvan. A gyökök triarchikusak.

VI. Sorozat: Négy metszetből áll. Egyik preparátumnál a vizsgált gyökérnek tetrarchikus szerkezete van, míg a másikonál triarchikus képet mutat az edénnyaláb szerkezete. Ennél a készítménynél egy gyenge másodlagos növekedés észlelhető.

VII. Sorozat: Hasonlóképen, mint a fentemlítetténél, itt is érdekes jelenség, hogy a szítás edénnyalábok száma változik. Részben tetrarchikusak, másrészt triarchikusak. Egy metszetenél gyenge másodlagos növekedés észlelhető.

Összefoglalva *H. purpurescens* gyökereinek szövettani vizsgálatának eredményeit, a következő nézetemet fejtem ki:

I. a főgyökér, valamint ennek oldalgyökerei általában véve diarchikusak.

II. főgyökérben a vastagodás másodlagos növekedése bár kifejezett, de elég jelentéktelen.



III. a járulékos gyökereknek a másodlagos növekedése észlelhető.

IV. a gyökerek korán öltének metadermist, mely az epiblemából keletkezik.

V. a szítás edénnyalábok száma egy és ugyanazon gyökérben változékony. /E nézet tehát egybehangzó W a l l i s és S a - u n d e r s /12./ véleményeivel, a H. niger és H. viridis gyökereinek szerkezetét illetőleg./

VI. a gyökerek között n e m k ü l ö n b ö z t e t - h e t ő m e g a Neuber és Tschirch /13./ által leírt gyökerek két típusa, ugymint az ugynevezett Ernährungswurzel: táplálógyökerek és a Befestigungswurzel: hozzáerősítő gyökerek.

VII. A gyökerek tárolóeleme a zsíros olajon kívül még a keményítő, mely összetett és egyszerű szemcsékből áll.

T s c h i r c h és N e u b e r n é z e t e i n e k k r i t i k á -  
j a H. Purpurascens gyökereinek anatomi-  
áját illetőleg, az eddigi, valamint az  
ujkori kutatások megvilágításában.

N e u b e r /13./ a H. purpurascens gyökerének két típusát különbözteti meg, melyek közül az egyiket táplálógyökérnek, /Ernährungswurzel/ a másikat hozzáerősítő gyökérnek /Befestigungswurzel/ nevezi, mint egy "heterorhyzás" jelenséget látva ebben.

Nekem azonban bajos a H. purp. esetében kétféle típusu



gyökérről beszélni, minthogy Neubernek ez az osztályozása a H. purp. gyökereinél teljesen mesterségesnek tűnik fel.

Vannak olyan A heterorhizia problémáját, mint különös fontosságot, elég kimerítően fogom tárgyalni.

Heterorhizia fogalmának tulajdonképeni szerzői N e u - b e r és T s c h i r c h , kik ezt a jelenséget a következőképp magyarázzák: "Az egész jelenség, hogy egy és ugyanazon növény különböző szerkezetű gyökereket fejleszt, a "Heterorhizia"-val jelölhető meg. E szó, hasonlóképen képződött, mint a "Heterophylia". "A Heterorhizia, mint azt vizsgálataink mutatják, a kétszikűeknél igen elterjedt, mondhatni általános jelenség. Az az eset, hogy egy és ugyanazon gyökér táplálást és megerősítést egyaránt szolgálja, aránylag ritka."

Tehát T s c h i r c h /14./ szerint a Heterorhiziának általa teremtetett fogalma, a Dycotyledones sok változatánál fellépő azon jelenségre vonatkozik, hogy két típusu gyökereik: I. "Ernährungswurzel" és 2. "Befestigungswurzel" egyik növény táplálására, a másik pedig annak megerősítésére szolgál.

T s c h i r c h úgy véli, hogy R i m b a c h /15./ által már korábban használt terminus technikusok "Nährwurzeln" és "starre Haftwurzeln" itt kevésbé megfelelőek. /"Die Bezeichnungen Nährwurzeln és starre Haftwurzeln"./

Megjegyzendő, hogy T s c h i r c h nem helyesen jár el, mikor Rimbachot javítja, mert Tschirch fogalma "Ernährungswurzel" és Rimbach fogalma "Nährwurzel" egyáltalában nem azonos jelentésű fogalmak.



R i m b a c h az ő művében "Beitrage zur Physiologie der Wurzeln" a következőképen definiálja a Nährwurzel fogalmát:

"Vannak olyan gyökerek, melyek bár sclereidákat tartalmaznak, mégsem birnak valami jelentékeny mechanikus ellenállóképességgel és tartalék-tápanyagot sem tárolnak. Egyedüli feladatuk nyilvánvalóan abból áll, hogy a növényhez táplálóanyagot juttassanak.

T s c h i r c h /15./ ellenben így értelmezi az ő "Ernährungswurzel" alatti fogalmát: " a táplálógyökereknek rendszerint nincsenek semmilyen mechanikus elemeik, de mindig van többé, vagy kevésbé nagyobb bélrészük. A középhenger átmérője többnyire kisebb, mint az ugyanolyan átmérőjű erősítőgyökereké.

A l t e n /16./ a fenti ügyben következőkép nyilatkozott: " Ha azonban Tschirch, mint fentebb említve azt állítja, hogy az ő Ernährungswurzel és Befestigungswurzel, Rimbach Nährwurzel-nek és starren Haftwurzel-nek felelnek meg, úgy elég a definíciók összehasonlítása, hogy állítása nem helytálló.

Igyekezzünk most összehasonlítani Rimbach "starre Haftwurzel" és Tschirch "Befestigungswurzel" fogalmát.

Az elsőt a szerző szerint így kell értelmezni: "Gyökerek, melyek semminemű tartalékanyagot nem tárolnak....s amelynél a tápanyagfelvétel annyira hátraszorul, hogy a növény hozzáerősítése a talajhoz, mintegy kizárólagos szerepüket, vagy legalább is főteljesítőkéességüket képezi, az ilyen gyökerek fő jellegzetessége a sclere-



idák fejlesztése. /Das reichliche vorhandensein von Stereom ist das Hauptmerkmal dieses Typus".

Tschirch kiemeli, hogy mindkét, általa leirt gyökértípus igen elterjedt a kétszikűeknél, ugyanez a szerző hozzáteszi: "Jól megkülönböztető módon találhatók a tápláló és erősítő gyökerek, a következő különböző családokhoz tartozó változatoknál" s itt többek között a *H. purpurescens* is megnevezi.

Rimbach definíciójának a "starre Haftwurzel" összehasonlításból, Tschirch "Befestigungswurzel"-nél világosan kitűnik, hogy ezek különböző fogalmak. Hozzáteendő, hogy az "Ernährungswurzel" és a "Befestigungswurzel" fogalmai, bár mindkettőjük szerzője Tschirch, valamivel régebbiek a *Heterorhizianál*. Ezeket a fogalmakat az irodalomban tanítványai főként Dye C. és Neuber vezették be.

Neuber /17./ művében olyan nézeteinek ad kifejezést, amelyek teljesen fedik Tschirch véleményét. Így szükségtelen, hogy azokkal itt részletesebben foglalkozzunk.

Tschirch és iskolája nézeteinek kritikájával szemben lépett fel Alten /18./: "mind a két gyökérfajta, anatómiai szerkezetében egymástól különböző, de ezt a különbséget nem élettani feladatuk, hanem csak különböző koruk tételezik fel. A fiatalabb gyökerek Tschirch "Ernährungswurzel" idővel egy változáson mennek át, mint amilyent az idősebb "Befestigungswurzeln" mutatnak, "noha Tschirch ezt a működésüket tagadásba veszi."

Minthogy Alten sok figyelmet szentel a *Helleborus purpureus* gyökereinek, s leírásában új fogalmakat és terminusokat vezet be.



technikusokat vet felszínre, elkerülhetetlen, hogy definícióját és más szerzők kritikáját itt ne ismertessem.

A l t e n írja: "Én a két, anatómiai szempontból egymástól annyira különböző gyökértípust "Bereichnerungs" gyarapító és "Ernährungswurzel" tápláló gyökerekkel jelöltem meg.

"Én a "Bereichnerungswurzeln" vagyis a gyarapító gyökerek alatt azokat a vastag és kiterjedt hossznövekedésük által azonnal feltűnő képződményeket értem, melyek a gyökérrendszernek mintegy oszlopai vagy árkásai, melyek a növény számára egy új földterületet hódítanak meg. A tápláló gyökerek "Ernährungswurzeln" /megjegyzésem: Alten értelmében/ tulnyomóan vékonyak, gyakran hajszálvékonyak.... jellegzetességük a számos gyökérhajszál."

A *Helleborus purpurascens* esetében az Alten-féle "Bereichnerungswurzeln"-oknak a mi járulékos gyökereink és Alten "Ernährungswurzeln"-oknak a mi mellékgyökereink felelnek meg.

Alten úgy véli, hogy a gyökereknek Tschirch által leírt "kétlakisága" nem heterorhyzia, hanem dimorfizmus, s azt mondja, hogy heterorhyzia alatt a "Bereichnerungswurzeln" és az "Ernährungswurzeln" anatómiai szerkezetében mutatkozó s általa leírt különbséget kell érteni.

A l t e n nyomatékosan utal: "so müssen wir scharf zondern zwischen Heterorhyzie und Dymorphismus" és hozzáteszi: "Dimorphismussal akkor van dolgunk, amidőn Freidenfelt elsőbbségi jogát védjük, mely a káposztás növények gyarapító gyökereinek a különféle koruk által feltételezett, különböző magatartásukban mutatkozik, míg



ellenben heterorhizia-val a gyarapító és tápláló gyökereknél a funkciós különbségek következtében beálló különféle képződést jelöljük." Végül a következtetés: "A káposztás növényeknél tehát mindakettő előfordulhat, de a Tschirch által leírt esetek azután dimorphismus-sal jelölendők".

Freidenfeldt /19./, akire Alten az ő művében: "Über die Formbildung der Wurzel vom biologischen Gesichtspunkte" hivatkozik, csak a gyökerek belső morfológiai szerkezetéről ír, megkülönböztetve többek közt a dimorfikusokat.

Rögtön Alten műve után, megjelent Flaskämper /20./ dolgozata, amely igen érdekes megfigyeléseket tartalmaz a két sziküek állítólagos heterorhiziájáról. Flaskämper úgy véli, hogy a heterorhizia fogalma /ugy Tschirch, mint Alten értelmezésében/, valamint a gyökerek dimorfizmusa, egyszerűen felesleges. "Mindkét fogalmat feleslegesnek tartom, mert az a jelenség, hogy egy gyökér különböző fejlődési korában, különböző anatómiai képet mutat, éppen olyan kevésbé igényel külön fogalmat, /megjegyzésem: itt a Tschirch értelmében vett heterorhiziáról és az Alten szerinti dimorfizmusról van szó, mint a különböző rendhez tartozó fő- és mellékgyökerek különbsége". /megjegyzésem: a heterorhizia kérdése Alten értelmezésben/.

Flaskämper, Alten-nel polemizálva itt hozzáteszi: "A mellékgyökerek mindig anatómiailag egyszerűbben kiképzett formák, jellemzve a kéreg, valamint az edények számának és a közhenger bélrészének csökkentése által.



A kétszikűek állítólagos heterorhyziájára vonatkozó megfigyelések szerzője, a már előbb Tschirch által feldolgozott következő fajtákat vizsgálta, u.m.: *Valeriana officinalis*, - *Ranunculus acer*, - *Artemisia vulgaris*, - *Aconitum napellus* és *Aconitum japonicum*.

Flaskämper részletesen írja le kutatásainak eredményeit a *Valeriana officinális*ról, a többi általa vizsgált növényről: "Az általam vizsgált növények ugyanarra az eredményre vezettek, nevezetesen, hogy mindkét típusnál átmenetek találhatók, úgy egy és ugyanazon gyökéren a bázistól különböző távolságnyra, mint különböző gyökerek ugyanazon bázisánál. Diferenciálás tehát, két különböző funkcióhoz alkalmazkodó formára, nem áll fenn. Én ezt Tschirch által felsorolt következő növényeknél találtam igazolva: /itt szerző a fentebb említett fajtákat sorolja fel./

A kétszikűek heterorhyziájára vonatkozó fogalom szerzője tekintet nélkül Alten és Flaskämper kritikájára ragaszkodik nézetéhez, amennyiben a "Handbuch der Pharmacognosie" /1912. II. / így ír: "Flaskämper kifogásolásai, ellenvetései a heterorhyzia ellen, jogtalanok. Az erősítő gyökerek nem a táplálógyökerek korabeli állapotok kifejezői".

Ezen ellentétek után, hosszabb idő /18 év/ múltán, Gilga laboratóriumában még egy kísérletet tettek a *Valeriana officinalis* gyökerének szerkezetének tisztázására. Ámbátor itt nem a *H. purp.*-ről, hanem egy más növényről van szó, de ez az ügy már általános jelentő-



ségénél fogva, a H. purp. -re nézve sem lehet közömbös.

A Valeriana officinális gyökereinek igen kimerítő vizsgálataát végezte Gilga tanítványa: H e l w i g /21./ Vizsgálatának legfontosabb eredményei a következők: " Tschirch tápláló gyökerei a gyökönyke, vagyis a Valeriana gyökerek fiatal stádiumai" továbbá: "Amellett, hogy az erősítő gyökerek a táplálógyökerekből keletkeznek, kétségtelenül igazolja az a tény, hogy a fiatal rhisomák-on ugyszolván kizárólagosan csak táplálógyökerek találhatók, míg az idősebb rhisomákon a virágzás és a gyümölcsérés idején majdnem kivétel nélkül, erősítő gyökereket viselnek."

H e l w i g megerősíti a korábbi szerzők vizsgálatainak eredményeit, /kivéve Tschirch-ét és iskoláját/: "Sok idősebb gyökérnél egy és ugyanazon gyökéren jól megfigyelhető, hogy a basis egy tipikus erősítő gyökeret, míg ellenben a csucs még egy kifejezetten priemer tápláló gyökeret képez. Jogosan jegyzi meg Helwig, hogy: "A tápláló gyökereknek tulnyomóan az első évben, míg az erősítő gyökereknek tulnyomóan a második évben való feltünéséből következik, hogy az erősítő gyökereknek legalább olyan jól kell a táplálkozást szolgálniak, mint az erősítést, miáltal a "Befestigungswurzel" neve feleslegessé válik. Éppen ugykell a fiatal rhisomák táplálógyökereinek a táplálás mellett, az erősítésnek is megfelelniök, abban a mértékben, amilyenben azt a fiatal növény kívánja."

A fenti szerző vizsgálatainak megvilágításában nem állja meg a helyét az Alten-i értelmezésű heterorhyzia sem.



A heterorhyzia kérdését ezzel kimerítően és részletesen tárgyaltam meg, mert Tschirch és Neuber állításait tekintve a heterorhyziáról a H. purp.-nél ennek az ügynek az anatómiai ismertetéssel kapcsolatban elsőrendű fontossága volt.

Szükségesnek találtam ezen probléma kimerítő megvilágítását annál is inkább, mert nézetem a H. purp. gyökereinek anatómiáját illetőleg Tschirch és Neuber véleményeivel nem egyezik. Ezen nézetem hasonló ahhoz, amilyent Wallis és Saunders a H. niger és H. viridisről már korábban nyilvánítottak.

Tágabb értelemben véve kijelentem, hogy Flaskamper tételével mellett foglalkozási állást a heterorhyziának /akár Tschirch, akár Alten értelmezése szerint/ nemlétezéséről, mert teljesen elvetem a gyökök felesleges osztályozását mesterséges csoportokba.

A H. purp. gyökereinek leírásánál, mint bőrszövetéket a metadermist adtam meg.

A metadermis talán a legjellegzetesebb szövetrésze a H. purp. földalatti szerveinek, épen ezért illő, hogy ennek a kérdésnek több figyelmet szenteljek.

A metadermis fellépéséről a H. purp.-nél nem történik említés az irodalomban.

Jelen munkámban az anatómikus vizsgálataim eredményeként sikerült megállapítanom, hogy a H. purp. gyökei leg-



t ö b b s z ö r m e t a d e r m i s s e l b o r i t ó d n a k .

Megfigyelésem azonos azzal, amit K r o e m e r /22./  
a H. niger és a H. viridis gyökereiről és B r a n d t /23./ és  
W a s i c k y /24./ a H. fentebbi, pharmacopealis fajtaának szárai-  
ról írnak.

A metadermis kérdése még nem eléggé feldolgozott prob-  
léma /a metadermis sejtjeinek kémiája, illetve ennek vizsgálatai még  
nem igen haladtak előre./ Minden bizonnyal ez, valamint a metadermis  
fogalma általában - kevés kivételt leszámítva -, még nem vezetődött  
be az irodalomba.

A metadermis fogalmának szerzője M a y e r /25./. Mun-  
kájában az Aconitum napellus-ról, 1889-ben figyelmeztet a különös  
változatokra, melyek a fiatal gumók eredeti kérgének sejthártyáinál  
fordulnak elő; majd a következőket írja: "Von einer.... verkorkung  
findet man.... keine Andeutung". "A parenchym réteg külső falai....  
egész vastagságukban egyenletesen barnulnak meg és válnak egyszer-  
smindt ellenállókká a kénsavval szemben. A sejtek barna szineződése  
krómsavas kálival történő kezelésre eltűnik. Elparásodásról tehát,  
szó sem lehet, inkább a falaknak egy elváltozásáról beszélhetünk,  
mely a sejteket arra kell, hogy képessé tegye, hogy a rhizoma kemé-  
nyitődus parenchym-jét a talajnedvesség bomlasztó befolyásaitól elég  
hosszu időn belül megóvjá." "Minthogy ezen sajátos képződmény szá-  
mára, mely egy kinőtt parenchym rétegből, metamorfosis útján, védő-



sejtfallá fejlődött, mint ahogy azt már előbb az Aconitum Napellus-nál leírtam, még semmilyen megjelölésünk nincs, mostantól kezdve tehát ezen folyamatot dolgozataimban a metadermis képződés kifejezéssel, magát a réteget pedig metadermis névvel fogom megjelölni.

Már Brandt és Wasicki megállapították, hogy a *H. niger* és *H. viridis* gyökerei metadermissel borítottak; én a *Helleborus purpureus*-nél ugyanerre a megállapításra jutottam.

A metadermis kérdését a Helleborusoknál nemcsak, hogy nem tisztázta, hanem kissé összezavarta Tschirch /26./, akinél a következőket olvastam: "Egy sajátos változáson megy át az epidermis, vagy az epidermis alatti sejtfal, vagy mindkettő.... számos gyökéknél". Itt tudniillik egy vagy több sejtsornak falazata, vagy köröskörül, vagy kifelé parásodik el, a külső fal valamelyest előrehajlik s így képződik egy igen jellegzetes, a parától teljesen eltérő keresztmetszet." "Ezt a parás epidermist /megjegyzésem: ?/ az "epiblema" névvel jelölték meg. /megjegyzésem: ?/

A fentieket Tschirch egy rajzzal illusztrálja, /253. oldal/ melyhez a következő magyarázatot adja: "A Helleborus viridis gyökerének epiblemával borított keresztmetszete." A rajzból kitűnik, hogy itt nem epiblemáról, hanem metadermisről van szó. /Erre Kroemer is utalt/

Lehet, hogy a metadermis téves értelmezésének kiküszö-



bölése céljából, M e y e r<sup>27</sup> újból adja ennek definícióját, /ezuttal elég kimerítő/ : "A föld alatt fejlődő tengelyeknél és gyökereknél előfordul az eset, hogy ezek epidermise alól, annélkül, hogy "Peridermbildung", peridermisképződés/ útján egy élettani pótlás állna elő. Ilyen esetekben lép fel ezután a növényből kiinduló átalakulása a kívülről befelé. Lassankint elhalálozó külső parenchymrétegek membránjának, mely ezeket arra látszik képessé tenni, hogy az elmúlásnak, /elporladásnak/ ellentálljanak, s így egyszersmind védőréteggül szolgáljanak. Az ilyen p.o. a Veratrum album rhizomáján, vagy az Aconitum Napellus gumóján előforduló átalakult parenchymrétegeket fogjuk metadermisnek nevezni".

Dacára M e y e r műveinek, más szerzők továbbra se vesznek észre a metadermist, még ott sem, ahol tipikus módon lép fel.

Rövidesen erre, M e y e r laboratóriumából került ki K r o e m e r /28./ műve, mely a mi érdeklődésünk körében álló kérdésre nézve rendkívül fontossággal bír, amennyiben a szerző itt állapítja meg első ízben a metadermis létezését a Helleborus-oknál, nevezetesen azok: Hell. niger és Hell vir. fajtánál. Különös figyelmet érdemel ezen művében a módszertan. Főként a hystochemiában alkalmazott módszerének köszönheti az általa elért kiváló eredményeket.

K r o e m e r azt állítja, hogy a suberinnek legjobban a Sudan III. által színeződnek: "Tapasztalataim szerint a legjobb parafa festőanyag a Sudan III."



Tekintettel arra, hogy az elfásodott hártók /igaz ugyan valamelyest gyengébben/ a Sudan III. által színeződnek, Kroemer a megfelelő elővigyázatosság betartására utal, amidőn írja: "Én azonban a metszeteket a suberinlemezek igazolásánál mindig csak az Eau de Javelle maceráció után festettem sudánnal.

K r o e m e r módosította B u s c a l i o n i előírását: "Buscalioni a Sudan III.-at alkoholos oldatban használja. Én célszerűbbnek találtam, a festőanyagot alkoholos glicerinnel keverékben oldani fel.

Ezen módosításnak köszönhető, hogy a preparátumok ebben az oldatban melegíthetők /egészen az alkohol forrójáig/ Kroemer tapasztalatai szerint a suberinnek hőfokuk alatt könnyebben színeződnek.

K r o e m e r figyelmeztet a preparátumok átmosására: az Eau de Javelle-ben eszközölt maceráció után, ajánlja a preparátum átmosását 1 %-os sósavval, majd a Sudan III.-al történt színezés után a vízzel való átmosást, utána glicerinnel való vizsgálatot.

K r o e m e r a metadermis vizsgálatánál szintén ezeket a histochemiai reakciókat alkalmazza és ezekre támaszkodik. Kroemer szerint a Helleborus niger epiblemája a következő módon változik át metadermissé. "A primaerlemezek..... egy sajátos szénhidrát anyagból állnak, amely színező védőanyagokkal vannak infiltrálva. Peripherikusan fekszik..... egy barnás lemez, mely kénsavban oldhatatlan, kálilug által való felhevítés és Eau de Javelle-ben való maceráció által szintelenné válik és fa, vagy para reakciókat nem ad.

"A fiatalabb sejtek sugár- és belső falai cellulóze reakciókat adnak."



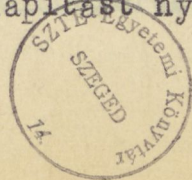
A kor haladásával a Helleborus sejtjei/ megjegyzésem: az epibléma kamrái/ metadermis képződésbe mennek át.

Az említett histochemiai reakciókat használva, Kroemernek alkalma volt a vizsgált epiblémaikon a "cutikulák" hiányát állapítani meg: "A fenti leírásból látható, hogy én az epibléma külső falán sehol egy valódi cutikulát nem találtam".

K r o e m e r a Helleborus-nál így írja le a metadermis sejtjeinek histochemiai vizsgálatait: "A Helleborus metadermisének membránjai koncentrált kénsavban oldhatatlanok. Kálilugban elszintelenedés közben erősen megduzzadnak. Kromsavban 10 perc múlva teljesen feloldódnak. Eau de Javelle a legrövidebb időn belül elszinteleníti őket és a membránoknak számos, finom lemezre való hasadását idézi elő, melyek a Javelle-féle lúgnak lemosása után klórcinkjódban tisztán kékre színeződnek.

A H e l l e b o r u s p u r p u r a s c e n s gyökereiben végzett vizsgálatok ugyanezt eredményezték; ezek S z i n - t é n i g e n j e l l e g z e t e s m e t a d e r m i s t f e j - l e s z t e n e k. Metadermisüknek Kroemer által alkalmazott ellenszerekkel való vizsgálata azt mutatja, hogy ezen ellenszerekkel szemben éppen úgy viselkedtek, mint a Hell. niger és a Hell. viridis analogikus szövetrészének hártái.

Miután a metadermis jelenléte a Hell. purpurascens gyökereinél anatomiailag és histochemiailag megállapítást nyert, e z e k e t





a gyökereket is az anatómiai típusok sorába kellene állítani, teljesen a Kroe-mer által megállapított és anatómiai típusnak megfelelően, melyhez a szerző a *Hell. niger* L. és a *Hell. viridis* L. gyökereit sorolja.

### Glycosidák előállítása.

#### Eddigi kutatások.

A *Helleborus glycosidájának* első vizsgálatai a XIX. sz.-ba nyulnak vissza. Általános adatokat közölnek: Vauquelin Giese, Capron stb. 1853.-ban *Bastik* /30./ *H. niger*ből alkohollal kristályosítható anyagot vont ki és *Helleborinnak* nevezte. Részletes adatokat nem közöl. Ezen munkájából említésre méltó az, hogy Natriumhydroxiddal történő melegítéskor Ammonia gáz fejlődött, mi Nitrogén tartalomra mutatott. Valószínűleg a *H. niger* gyökeréhez *H. Viridis* gyökere keveredhetett, így a Glycosida mellett Alkaloida is jelen volt, mely a fenti Nitrogén reakciót adta.

*H. mélyebbreható vizsgálatainak megindítása* *Hussemann* és *Marmé* /31./ nevéhez fűződik. Neki sikerült 1864-ben a *H. niger*ből és *Viridis*ből előállítani egy hatóanyagot, melyet ők *Helleboreinnak* neveztek el. Ugyancsak előállították *Bastik* által nyert *Helleborint* is. Ezeknek előállításánál, illetve ezeknek egymástól történő elválasztásánál az oldószerekben való eltérő oldhatóságokat használták fel.

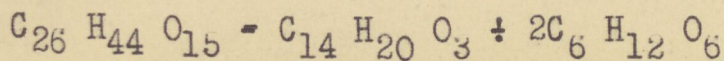


A Helleborein ugyanis könnyen oldódik vízben és alkoholban, nem oldódik aetherben, míg a Helleborin éppen fordítva viselkedik: könnyen oldódik aetherben és alkoholban, vízben ellenben nem.

Előállításnál megfelelőleg felapritott gyökérport kivonták alkohollal, az alkoholt ledesztillálták, illetve a kivonatot besűrítették. A maradékot forró vízben feloldták és annyira párologtatták be, hogy a tömény oldatból lehüléskor a Helleborin glycosida tü alaku csillogó kristályokban kikristályosodott.

A maradék vizes oldatot, melyben a Helleborein jelen volt, bázisos ólomecettel tisztították, majd a Helleboreint csersav-oldattal kicsapták. A kapott Helleboreintannátot ólomoxyddal bontották el. Az így kapott nyers Helleboreint alkoholban feloldották és megfelelő mennyiségű aetherbe öntötték, mikor is az, mint aetherben oldhatatlan anyag kicsapódott és az edény aljára gyorsan tömörült. Ismét feloldva alkoholban, aetherrel kicsapták, ezt többször megismételve kristályos termékhez jutottak.

E glycosidát megvizsgálva azt találták, hogy hig ásványi savakkal való hidroliziskor, egy kék, vízben oldhatatlan aglyconra a Helleboretinre és Glucose-ra bomlik. Elemi analysiskor azt találták, hogy képlete:  $C_{26} H_{44} O_{15}$  /C: 52.29 % H: 7.1 %/ a Helleboretin pedig  $C_{14} H_{20} O_3$ . Quantitative meghatározáskor a cukor 59.85 % az aglycon 40 %-a volt a glycosidának. Szerintük a Hidrolisis következőképen megy végbe:





T h e a t e r K. /32./ ezem fenti eljárásra a következőket írja: "Husemann és Marme eljárása, azonban nem adott nekünk kielégítő eredményt, mert különösen a Helleborin kiválasztásához igen sok gyökér kellett, mely teljes kivonása után is annyira telítve volt szinanyagokkal és gyantával, hogy a glycosida kristályosítása az oldatból alig volt várható".

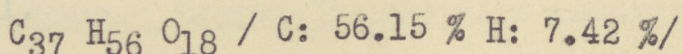
Ö is a glycosidáknak eltérő oldékonysági viszonyait vette alapul a glycosidák előállításánál. A felaprózott gyökeret előbb kivonta aetherrel, miáltal oldatba ment a zsír, a gyanta, szinanyagok és a Helleborin. Tisztán való előállítása a Helleborinnak egyszerűen megtalálható volt számára. A kivonatot petrolaetherrel kezelte, így a zsirt abból kivonta. Gyantának és a szinanyagoknak a hideg acetone kiváló oldószerének bizonyult, miközben a Helleborin oldatban maradt. A kivált anyagot szűrőre vitte, acetonnal utánamosta, majd aether-alkohol keverékéből átkristályosítva tüalaku kristályokat nyert. Hogy mennyit, erre csak azt írja: "Egy fehér test volt az eredmény, melynek súlya 1.5 gr." Dolgozatában arról nem irt, hogy hány kg. gyökeret dolgozott fel.

Gyökeret, amelyet a Helleborin előállítása céljából aetherrel kivont, megszárította és forró vízzel extrahálta, mikor is a Helleboreinne oldatban kellett mennie. A vizes kivonatot szirupsűrűre bekoncentrált, majd /500 gr. kivonatot 20 l./ alkoholban feloldotta. Az oldandó anyagnak 50 %-a ment csak oldatba, így ekkor már részben megtisztította. Ezt megsűrve bepárologtatta és forró víz-

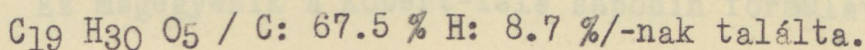


zel a maradékot felvette. Bázisos ólomecetet addig adott e vizes oldathoz, míg csapadékot kapott. A feleslegben hozzákerült olmot nátriumsulfát oldatával távolította el. A Helleboreint csersavval, mint Helleboreintannátot választotta le. A tanninos csapadéknak ólomtannátra és Helleboreinre való szétbontásához ólomhydroxidot használt, mely jobbnak bizonyult, mint a Husemann és Marme által használt ólomoxyd. A Helleboreintannátot alkoholban kifőzte, addig, amíg reakciót kapott tannátra. Az alkoholos oldatot megszűrve bepárolta és keverés közben aetherbe öntötte. /50 ccm. oldatra 1 liter aethert számítva/ Az aethert csapadék leülepedése után, leöntötte, maradékot abs. alkoholban feloldotta és ismét aetherbe öntötte. Szűrés után a csapadékot megint abs. alkoholban feloldotta és vízfürdőn addig párolta be, míg az lehűtve zavaros nem lett. Másnapra finom tükből álló kristályos terméket kapott, melyet könnyen szét lehetett dörzsölni sárgás-fehér porrá.

Kémiai tulajdonságát vizsgálva e glycosidának más eredményre jutott, mint Husemann és Marme. Elemi analiziséből a következő képletet írta fel:



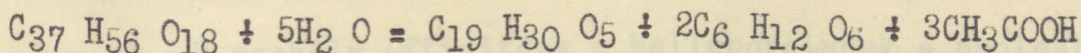
Az aglycon összetételét:



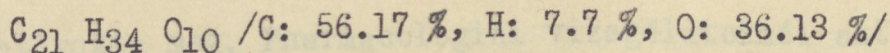
A glycosida cukorrészének vizsgálatánál csak a glycoset mutatta ki, melyet osazon alakban azonosított. Redukció alapján a cukorrész 44.25 %-nak, az aglycon 45.25 %-nak találta. Ezenkívül még



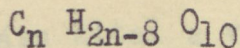
még az 5 %-os sósavval történő hydrolysisakor az ecetsav keletkezését is kimutatta a következő reakcióegyenlet alapján:



S i e b u r g E. /33./ részletesen vizsgálja a Hellenbo-  
reinnek kémiáját. A vizsgálathoz szükséges anyagot a "Merck" gyárból  
szerezte be. Vizsgálatai során a következőket találta: 20 %-os oldat-  
ból kétszer 24 órás dialysis alatt a pergament zacskón semmi sem dif-  
fundált át. A beszerzett por mikroszkóp alatt, semmi kristályos formát  
nem mutatott. Eppen ezért a következőket írja: "Gyengés sárgás por....  
más közleményekkel ellentétben kolloidnak kell jeleznem". Határozott  
olvadáspontot nem talált, anyaga 120 C° felé hevítve felpuffadt, a  
hőmérsékletet tovább emelve lassan megbarnult. A készítmény friss vi-  
zes oldatban:  $[\alpha]_D^{22} = -2.8$  Theather megállapításával ellenkezőleg azt  
írja, hogy: "Vizes oldatából a Helleborein....csersavval kicsapható,  
de csak akkor, ha mindkettő erős koncentrációban van."/általam tör-  
ténő előállításnál is erősebb volt a kiválás, hig oldatból, mint a  
töményből./Elemi analizisből kapott adatok szerint a képletet követ-  
kezőképen írta fel.



Ez megegyezik a Kobert-féle saponin formulával



Igy megpróbáltam telített alkoholos cholesterines ol-  
dattal összehozni, de több napon keresztül sem ment végbe a reakció.



Hogy ezen két anyag között bizonyos kölcsönhatás van, kimutatta Karaluow biológiai uton.

E csekély affinitása a Helleboreinnek a cholesterinhez nem ad meglepetésre okot. Yagi /34./ kimutatta, hogy csak az a saponin hajlamos cholesterid képzésre, mely a vörös vértestekre erős haemolitikus hatással bír. K o b e r t /35./ szerint a Helleborein gyenge haemolitikus hatással bír /1:25/ Sieburg azt találta, hogy az emberi vért már 1:200 arányban haemolizál. Vizsgálta Helleborein redukálóképességét is.

Előállította Acetyl-Helleboreint, benzoyl-helleboreint. Több kísérlet után sikerült teljes hidrolízist elérnie olyan módon, hogy a tízszeres mennyiségű 5 %-os HCL-at tartalmazó 70 %-os alkohollal főzte 36 órán keresztül. Taka-diasztáse és ricinus-lipáseval ugyanezt a bomlást érte el.

Cukorrészben glycosét és arabinoset talált. Ezek jelenlétét be is bizonyította. Methylpentoset spectroscopos meghatározással nem tudott kimutatni. Glycoset az osazon olvadáspontjával bizonyította. Arabinoset Krüger-Tollens féle phloroglucidos eljárással határozta meg. Pharmacológiai vizsgálatoknál azt találta, hogy a szív gátlóközpontjának izgazása következtében a pulsus lassubbá válik, az érfalak izgatása által a vérnyomás emelkedik, majd a szívizom molekuláris változása következik. Egy közbeeső stádium, mint digitális hatásnál, a gátlóközpont bénulása, hiányozni látszik. A bromozott és acetylezett Helleboreinnel végzett kísérleteinél a következőket írja: "Az eredmény tehát az, hogy paraenterális be-



vezetésnél a Helleboreinnak legnagyobb része megjelenik a vizeletben és per os adásnál legnagyobb részét elbomlik és kiürítettetik".

"Egy zsírsavkomplexum leválása már elégséges ahhoz, mi erjesztők által könnyen történhetik, hogy a molekula hatástalanná tétessék, így egészen ellenőrizhetetlen mennyiségek juthatnak ismét felszívódásra és azzal hatáshoz!" "Sub cutan, még inkább intravénás iniciálásáról lehet szó".

Említésre méltó H o f f m a n n /36./ "La Roche" szabadalma, melyben az előállításra vonatkozó gyártás van leírva. A gyökérből megfelelő tisztítások után csontszénnel adsorbeálták a glycosidát. A kiszáritott csontszénre megfelelő oldószerrel /Methanos - Chloroform, Methanol - Aceton, vagy Methanol ecetester keveréke/ kioldva, vagy az oldatot bepárolva, a maradékot abszolút alkohollal vonják ki és aetherrel kicsapják. Félgömb alakú kristályok váltak ki, melyeknek olvadáspontjuk  $240^{\circ}$  C. E termék jól oldódik vízben." Hatása qualitative megegyezik a digitális csoport glycosidáival.

H. megismerését nagymértékben vitte előre S c h ö b e l W. /37./ 1928-ban megjelent dolgozatával. Stol illetve Staas Ottó eljárása szerint sikerült neki 4 alkaloidát izolálnia a Hell. Viridisből. Az első mód célszerűbbnek bizonyult, ezzel szemben a másodiknak köszönheti, hogy a "V" alkaloidát nyerte, amit azonban másodszor kiválasztani már nem sikerült. Az Alkaloidáknak alábbi elnevezésük is tőle származik.



I. Celliamin: selyemfényű tükristályokban kristályosodik. Olvadáspontja  $116^{\circ}\text{C}$  tertiaer bázis.

II. S p i r i n t i l l a m i n: kristályosodik abs. alkoholból, olvadáspontja  $228-29^{\circ}\text{C}$ .

III. S p i r i n t i l l i n:  $132^{\circ}\text{C}$ -on pezseg. Olvadáspontja  $141-42^{\circ}\text{C}$ . Terciaer bázis.

IV. A l k a l o i d a "V": Olvadáspontja  $267-8^{\circ}\text{C}$  nem kifejezett.

Az előállított anyagokat Fransen G. vizsgálta, ki izolált békaszíven digitális hatás kifejlődését látta. Vizsgálatai nem térnek ki az egyes alkaloidákra, csak általánosságban ír, azokat összefoglalva. Kísérletei tájékoztató vizsgálatoknak számíthatnak.

K a r r e r W. és L ö f f l e r /38./ a H. niger gyökeréből olyan glycosidát izolált, melynek hatása husz-szor akkora volt, mint a Helleboreiné. Élettani hatása alapján kimutatta, hogy az így kapott Helleborein még mindig nem egységes, hanem két glycosidának keveréke. A két anyag Lebermann féle cholestol reakcióban különbözik egymástól. Az egyiket sikerült kristályosan előállítani, ezt Helleborinnek nevezte el. Forgatóképessége híg m. alkoholban:  $[\alpha]_D^{20} = -23$ .

Dolgozatában nem adja meg, hogy mennyi részt kapja a glycosidának, tiszta formában. Chemiai összetételére vonatkozó vizsgálatok is hiányoznak.

F i s c h e r M. /39./ még a Glycosen és arabynosen



kivül sikerült Rhamnosenak a jelenlétét is bizonyítani, a Helleboreinben. Majd a következőket írja: "A Helleborein nem egységes anyag.... két külön glycosidról van szó: az egyikben glycase és arabynose, a másikban glycase és rhamnose van. Mégpedig valószínű disacharid alakban". Ezzel magyarázza azt, hogynem kristályosítható és bizonytalan olvadáspontját.

C u c k o v i c D. /40./ H. atryrubenset vizsgálva a következőket találta: Rhysomában 0.16 %, gyökérben 0.13 %, a H. viridisből előállított Helleboreinnel azonos glycosida van. Olvadáspontja  $276^{\circ}$  C. Képlete:  $C_{18}H_{22}O_3$ -nak felel meg. Ezszerint nem glycosida, mint eddig tartották, mivel csupán 3 O atomja van. Hydrolytikusan nem hasítható és Molisch-féle szénhidrát reakciót sem adja. Nincs benne kettős kötés, carboxyl, phenol, vagy methoxyl csoport. Gyökere 8 % zsíros, száradó olajat tartalmaz.

C u c k o v i c ; A Helleborein előállításánál valószínűleg nem a glycosidát, hanem annak aglyconját nyerte. E mellett szól, kapott képlete, mely közel áll Husemann és Marme /31./ által talált helleboretin képletéhez  $/C_{14}H_{20}O_3/$  A Helleboreinnel történő azonosításnál a pozitív eredmény kimutatásánál, valami hiba állhatott elő, igazoló kísérleténél.

#### H e l l e b o r i n e l ő á l l í t á s a .

Két glycosida előállítására már pontos ismereteink vannak, így azokat nem szándékoztam előállítani, de kénytelen voltam, mivel sem a hazai, sem a külföldi vegyészeti gyárak ezek elő-



állításával a mai viszonyok miatt nem foglalkoznak. Bár a "Merck" gyár árjegyzékében a Helleborein szerepel.

Az előállításnál Helleborus , illetve Helleborus purpurea gyökerét és gyökértörzsét használtam fel. Szükséges drogot egészben Thalimayer Seitz, Török-Labor, Országos Eü. anyagraktárból szereztem be. H. purpureat Dr. Kovács József földbirtokos m. kir. gazd. főtanácsos ur /Erdőtelek/ diszkertjéből, illetve a pécsi növ. Intézet-től kaptam. Drogot magam törtem meg, megfelelő finomságra, majd kiszáritottam.

Az előállítást nagyjából Theater eljárása szerint végeztem, de bizonyos változtatásokkal. A H e l l e b o r i n t b e n - s o l l a l v o n t a m k i a H e l l e b o r e i n t i s z t i - t á s á r a p e d i g a c e t o n t i s h a s z n á l t a m . K e v e s e b b d e s o k k a l t i s z t á b b a n y a g o t n y e r t e m , m i n t a z t a z e l ő v i z s g á l a t o k m u t a t t á k , m i n t h a a t i s z t i t á s t a e t h e r r e l v é g e z t e m v o l n a .

Örlőgépen megörölt 140 gr. H. nigernek finom porát Soxlet készülékbe helyeztem, felöntöttem rá 700 gr. bensolt. 25 ó-ra állás után a készüléket megindítva addig vontam ki a drogot, míg a leszivornyázott bensol tiszta, illetve szintelen nem lett. Helleborein a drogban maradt, melynek előállításáról később szólok.

A bensolos kivonatot, melyet /sötétbarna színű/ csökkentett nyomás alatt 50 C<sup>o</sup>-on lepároltam, addig, míg a kivonat szirupszerű nem lett. E bekonzentrált kivonatot rázótolcsérbe vive, alacsony forrponthu petrol aetherrel addig ráztam, míg az az extractumból



a zsirt teljesen ki nem oldta, vagyis míg a bevitt p. aether szintelen nem maradt. visszamaradt, oldatlan állapotban a Helleborin és a sötétbarna színű, főtömegében gyantából álló nyulós anyag. Rázótölcsért a benne levő anyaggal együtt, szobahőmérsékleten közönséges nyomás alatt kiszáritottam. Majd acetont adtam hozzá, melyben minden látszólag feloldódott. Egy óra elteltével látva, hogy finom eloszlású fehér szemek tömörülnek a tölcsér aljára, nem szűrtem meg, mint azt Theater írja, hanem lecentrifugáltam azért, hogy az aránylag igen kevés acetonban nem oldódó Helleborint a szűrőpapir fel ne vegye. Így minél kevesebb anyagveszteséggel dolgozzam. A csövek aljára sárgás por tömörült, melyről a barna színű acetont leöntve, tisztával cseréltem ki. Ezt addig ismételtem, míg az összetömörült por felett már az aceton teljesen tiszta nem maradt. Minden esetben, midőn tiszta acetont töltöttem a csövekbe, a centrifugatumot felszabadítottam és azt acetonban eloszlattam. A már fehér pornak egyik felét meleg, 10 ccm. abs. alkoholban oldottam, hozzáadtam kevés aethert és félretettem. Másik felét melegen tíz ccm. chloroformban oldottam, kevés alkohol /96 %-os/ hozzáadása után, hideg helyen állni hagytam. Félóra múlva, mindkét oldatból kissé szürkés fehér porszerű csapadék vált ki.

Mikroszkóp alatt igen apró, jólhatárolt szemekből állottak, melyeknek közepén pont, a nagyobbaknak fekete vonal látszik.



Nikoloszmikroszkóppal vizsgálva egyszerre világosodott fel a prae-paratum. Poláros fényben nem látszik teljesen homogénnek, ezért tovább tisztítottam, ismét feloldtam aethyl-alkoholban, majd ultraszűrőn megszűrtem, kevés aethert adva hozzá, kristályosító csészébe téve félretettem hűvös helyre. Két nap múlva ismét kiválás volt látható. Azonban még azt a kristályos formát, mit T h e a t e r /32./ leirt, mindig nem lehetett látni. Tekintettel arra, hogy oly kevés volt az anyag, hogy tovább tisztítani nem lehetett, most már 1 kg. fent írt gyökérből indultam ki. Előállításnál úgy jártam el, mint azt már leirtam, azzal a változtatással, hogy a felaprózott gyökérport nem Soxlet készülékben extraháltam, hanem 6 liter nyers bensollal három órán át vontam ki golyóshütős lombikban vízfürdőn. Lehűtve még langyosan leszivattam az oldatot, az extrahálást még négyszer megismételtem egyenkint 4 l. bensollal 2-2 órás forralással.

Igy meleg uton történő kivonás után is olyan kevés Helleborint nyertem, hogy teljesen nem tudtam megszabadítani a hozzá erősen tapadó, igen kis mennyiségű gynatától, így kristályosan előállítani nem tudtam. Vacuum exicatorban kiszáritva egynemű hófehér por látszott.

#### Azonosítás.

Koncentrált kénsavban ibolyás-vörös színben oldódik, mely később megbarnul, végül sötétbarna lesz. Koncentrált kénsav és kevés ferrichloriddal husvörös, Froehde reagenssel világosbarna szí-



neződést mutat. Jól oldódik abs. alkoholban, aetherben, chloroformban, bensolban, kevésbé hig alkoholban, methylalkoholban, Nem oldódik hideg, meleg vízben, petrol aetherben, acetonban és dioxanban. Az anyag tehát hasonlóan reagált, mint más előállítóknál, kivéve a koncentrált kénsavval történő reakcióját, melyet Ők tűzpirosnak írnak le. Hogy nem sikerült a Helleborint kristályosan előállítanom, annak az volt az oka, hogy 1 kg. gyökérből is igen kevés anyagot nyertem, mely a hosszabb kristályosítási próbák alatt lassan elfogyott.

A n y a g v e s z t e s é g a z e l ő á l l í t á s -  
n á l l e h e t e t l e n , mint azt a fenti oldódási próbák is mutatják. Valószínűnek tartom, hogy a gyógyárunagykereskedőknél sokáig állt a drog s nagy mértékben vesztett a glycosida tartamából. /Lásd: Tschirch Handbuch der Pharmacognosie II./ Ezt a tényt látszik alátámasztani, hogy a Helleboreint sem nyertem olyan mennyiségben, mint várható lett volna.

#### Helleborein előállítása. I.

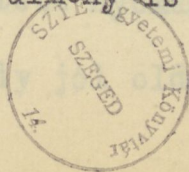
A Helleborein bensolban nem oldódott, így az még a gyökérben foglaltatik. A golyóshűtővel ellátott lombikban levő gyökeret, melyből már a Helleborint kivontam, kisajtoltam és közönséges hőmérsékleten megszáritottam. 5 liter vízzel vízfürdőn 2 órán keresztül kivontam. Háromszor megismételtem 4-4 liter vízzel. Továbbiakban úgy jártam el, mint azt Theater /32./ leírta a már irt módosításokkal. Nyers alkoholos Helleboreines oldatot aetherbe öntöttem.



Másnap a Helleboreinről az aether-alkohol keverékét leöntöttem és abs. alkoholban ismét feloldtam 100 ccm.-ben és az előbbi módon 3 liter aetherbe öntöttem. Ezen tisztítást még egyszer elvégezve kénsav felett 20 napig szárítottam.

## II.

Egy kg. gyökérporból kiindulva az előállítást szintén Theater /32./ szerint végeztem a már előbb említett változtatásokkal. A bepárolt alkoholos oldatot kevergetés közben 2 liter **A c e t o n**-ba /acetonum purissimum/ öntöttem. Fehér csapadék vált le, a csapadékot tömöríteni nem hagytam, többször átkevertem, addig, amíg az összes szirupot hozzá nem adtam. Két nap múlva a csapadékról az acetonos alkoholt gyorsan leszivattam és vacuum exicatorban szárítottam kénsav felett kb. 3 hétig. Ez a termék, mellyel a biológiai és a kémiai vizsgálatokat végeztem, kevesebb volt, mint az előző módon előállított Helleborein mennyisége. Bár ugyanazon gyökérből, ugyanolyan körülmények mellett indultam ki, mint azt az I. sz. előállításnál leírtam. A veszteség bizonyára onnan adódott, hogy a Helleborein kis mértékben az acetonban oldódhat. De fehérebb és nem annyira hydroszkopikus termék. Ebből következik, hogy az utóbbi, a **c e t o n o s** eljárással tisztább és inkább egységese anyagot lehet nyerni, mint az aetheres módszerrel. A két előállítási móddal nyert Helleborein mennyiségét pontosan nem mértem le, kb. a kitermelés 8 gr. /kg./ Ez a körülmény is alátámaszt-





ja T s c h i r c h -nek a már fentebb idézett állítását, hogy a glycosidák a H. gyökereiben raktározás során elbomlanak.

### III.

H. purpurea 40 gr. finomra tört gyökér porából indultam ki. A glykosidák előállításánál úgy jártam el, mint azt az I. kivonás alatt leírtam, természetesen a kivonó anyagokat megfelelő arányba véve. Helleborin előállítására kísérletet sem tettem, tekintve a rendelkezéseimre álló gyökér igen kis mennyiségét.

A nyert Helleboreint aetherrel tisztítottam, mivel az acetonos kicsapásnál, mint II. alatt írtam, veszteség áll elő.

H. purpureascensből nyert Helleborein ugyanugy nézett ki, mint a Helleborus nigerből előállított Helleborein és ugyanazon színreakciókat is kaptam. Op:  $175^{\circ}\text{C}$ -nak találtam. Tekintettel a nyert anyag kis mennyiségére, értékmeghatározást csak békákon tudtam végezni. Valamivel alacsonyabb lett a LD<sub>50</sub>. Ez valószínűleg onnan adódott, hogy ezen titrálást május elején beszerzett friss békákon végeztem. Ezek szerint kimondhatom azt, hogy a H. purpureascensből előállított Helleborein azonos a H. nigerből előállított Helleboreinnel.

A II. sz. alatt előállított Helleborein kémiai és fizikai tulajdonságai.

Közönséges hőmérsékleten csökkentett nyomás alatt kiszáritott Helleborein fehér színű laza por, mely jól oldódik meleg



és hideg vízben, alkoholban, abs. methyllalkoholban, forrón, - nem oldódik aetherben, chloroformban, petrolaetherben, acetonban és bensolban.

Kristályosítási próbák:

Bár Sieburg és Fischer véleményei szerint nem egységes anyag, mégis több kutató ennek ellenére kristályosnak írja le. Megpróbáltam kristályosítani abs. alkoholból, de mindig kevés vált ki és az sem volt kristályos, inkább ragacsos amorf por. Mikroszkóp alatt sem mutatott kristályos formát, /mint a 2 sz. képen látható./ jól hártárolt gömböcskének látszik, poláros fényben egyszerre világosodik fel, így homogén benyomását kelti. A nyert Helleborein igen nagy mértékben hydroskopikus tulajdonsága. Ez a tulajdonsága is bizonyára nem egységes volt a mellett tanuskodik. Pár órán keresztül nyitott edényben tartva lassan sárgulni kezd és sulynövekedés áll elő.

Még 1:10000-es oldata is habzik. Ammoniumsulfattal sóként leválasztható.

Oldódik nátronlugban, a hig ammoniahidroxidban melegítéssel, rosszul isobutilalkoholban. Vizes oldatából Helleborein ammoniumsulfáton kívül még kiválasztható: foszforwolframsavval, csersavval. /de csak akkor, ha mindkét anyag hig koncentrációban van/. Ez azonban csersavfeleslegében melegben ismét jól oldódik. Különösen képen sem neutrál, sem bázisos olomacetatban nem történik lecsapódás.



### Szinreakciók:

Ammoniás ezüstnitrátoldattal felforralva, először sötét lesz és végre egy fekete színű ammoniákban oldódótt csapadék válik le. Nesler féle reagens, bidestillált vizes oldatát először gyengén sárgára festik, néhány mp. múlva narancsvörös lesz. Néhány perc múlva szürke csapadék válik ki s a felette levő folyadék lassan sárgászöld színbe megy át. Koncentrált kénsavval vörösbarna színben oldódik, bár ez nem éppen szép és nem is karakterisztikus. Quantitative válik le, bizonyára, a később tárgyalandó lugos pikrinsavtól.

### Olvadáspont meghatározás:

II. sz. előállításnál nyert Helleborein olvadáspontját Klein G., által szerkesztett /Reichert C./ a mikroszkóp tárgyasztalára szerelhető elektromos mikroolvadáspont meghatározó készülékkel végeztem.  $120^{\circ}\text{C}$ -on az egyneműnek látszó, jólhatárolt szemcsékből álló fehér anyag kezd felpuffadni.  $168^{\circ}\text{C}$ -on /3. sz. fénykép melléklet/ eléri azt az állapotot, mikor már legbarnább a készítmény, anélkül, hogy abból bármennyi is olvadni kezdett volna.  $168^{\circ}\text{C}$ -tól -  $170^{\circ}\text{C}$ -ig /4. sz. fénykép melléklet/ A Helleboreinnek igen kis része megolvad.  $175^{\circ}\text{C}$ -on egyszerre megolvad a látótérben lévő egész Helleborein mennyisége.

### Elemi analízis:

Szintén az ezen előállításnál nyert Helleboreint száritottam csökkentett nyomás mellett, calciumchlorid felett, majd két



két órán át vácuum pisztolyban 60-70° C-on teljesen víztelenítettem s a következő százalékos értéket kaptam:

C:53.57% H:7.45%

Ebből

$C_{27} H_{46} O_{15}$  képletet írhatom fel.

Tehát a fentiek szerint, az általam előállított anyag Husemann és Marme által elnevezett H e l l e b o r e i n -nek felel meg. s a következő értékeket kaptam:

Kísérletek a Helleborein mennyileges meghatározására:

Reakciók, melyek a geninek telitetlen lakton csoportjához vannak kötve, az ismeretes J a f f e -féle, reakcióknak felelnek meg; melyek adva vannak az aktiv hidrogén atommal más anyagoknak jelenlétében is.

Lugos picrinsavval /1 %-os picrinsavból 19 ccm., 10%-os nátriumhydroxid oldatából 1 ccm./ a Helleboreinneknél még az 1:100000-es hígításában is, szemmel jól látható színreakcióját kaptam. Ezen előzetes vizsgálataimnál azt tapasztaltam, hogy a nyert színreakció intenzitása egyenesen arányos az oldatban levő Helleborein mennyiségével. Így ezen mennyileges meghatározási eljárás a kolorimetriás mérésekre alkalmas lesz. Ezek a vizsgálatok az intézetben folyamatban vannak.

Zsir vizsgálata:

A besűrített bensolos kivonatot, mint már fentebb írtam, petrolaetherrel kezeltem, illetve abból a zsirt petrolaetherrel



kioldottam. A zsirról ezt ledestilláltam, a maradékot pedig, nyitott edényben, vízfürdőn elpárologtattam. Tisztítás céljából 10 %-os kénsavat adtam hozzá, lecentrifugáltam és a savas vizet a centrifugátumról leöntöttem, majd a hozzáadott kénsavtól jól kimosva, 24 óráig  $150^{\circ}\text{C}$ -on a zsirt kiszáritottam. Barnás-sárga színű, kellemetlen ízű és szagú, nehezen mozgó folyadékot nyertem, melynek sűrűségét és a többi állandóit a PH. H. IV. megfelelő cikkelyei szerint határoztam meg, s a következő értékeket kaptam:

Sűrűsége: 0.930

Kristályosodási pontja:  $15^{\circ}\text{C}$

Olvadáspontja:  $24.5^{\circ}\text{C}$

Savszáma: 105

Esterszáma: 64

Szappanszáma: 169

Jódszámát /melyet H ü b l /41./ eljárása szerint határoztam meg/54-nek találtam./Kétórás jódozás./

#### A gyanta vizsgálata:

A drognak bensólos kivonatát bekonzentrálva, abból petrolaetherrel zsirt kioldottam, így oldatban volt még a Helleborin és a gyanta. Petrolaethert elpárologtatva, acetonnal vettem fel a maradékot, mikor is a gyanta jól oldódott, míg a Helleborin oldatlanul maradt vissza. A Helleborint, ezen oldatból, miként már azt leírtam, kiválasztottam. Az acetonnak gyantás oldatáról az acetont ledestilláltam, illetve a maradékot nyitott edényben elpárologtattam. A gyan-



tát szennyezéseitől ugyanugy tisztítottam, mostam, mint azt a zsir-  
nál leírtam.  $150^{\circ}\text{C}$ -on szárítószekrényben 24 óráig tartottam. Az így  
durván tisztított gyanta, nehezen folyó, sötétbarna, feketébe átmenő  
színű, szaga a szárított H. gyökerére emlékeztető, íze undorító és  
csipős.

Savszámát, szappanszámát, esterszámát a Ph. H. IV. meg-  
felelő cikkelyeinek D pontja szerint végeztem, o l d ó s z e r ű l  
azonban a b s . a l k o h o l t és a forralásnál visszafolyó hűtőt  
használtam.

Sűrűsége: 1.053.

Savszáma: 87.

Esterszáma: 123.

Szappanszáma: 210.

Jódszámát H u b l /41./ szerint mértem /kétórás jód-  
zás/ és 32-nek találtam.

A g l y c o s i d á k e l ő á l l i t á s á n o z h a s z n á l t

H. n i g e r g y ö k e r é n e k v i z s g á l a t a.

A radix és rhizoma hamutartalmának meghatározása.

Ugy a gyökér, mint a földalatti szár hamumeghatározását  
a Ph. H. IV.-nek "Drogok vizsgálata" című cikkelyének b. pontja sze-  
rint végeztem, azzal a különbséggel, hogy az elhamvasztott drogot  
n e m cseppentettem meg salétromsavval, mert a nitráthamu alacso-  
nyabb értéket ad, mint a karbonáthamu. /A tömény salétromsavat csak



a magyar gyógyszerkönyv használja, a német csak akkor, ha az anyag nehezen hamvad el.

A hamumeghatározáshoz nem 1 gr. drogot mértem le, mint azt a gyógyszerkönyv előírja, hanem fél gr.-ot. Ez a mennyiség is elégséges a hamutartalom pontos meghatározásához. Az alanti hamutartalmakat középértékben százalékban adom meg.

Rhizoma hamutartalma: 4.7 %

Radix hamutartalma 9.4 %

#### Nedvességtartalom meghatározása:

A nedvességtartalmat a szokásos módon határoztam meg, azon gyökérből, melyből a II. sz. -u előállításnál felhasználtam. A nedvességtartalma középértékben: 0.2722 %.

#### Kivonattartalom meghatározása:

A kivonattartalmat szokásos módon, különböző hígításu alkohollal végeztem és a következő értékeket kaptam:

1./	99.3	suly %-os	/0.2965	fs./	alkohol	kivonattartalma:	10.3 %
2./	96.4	" "	/0.8050	" "	" "	" "	11.6 %
3./	70.0	" "	/0.8725	" "	" "	" "	20.0 %
4./	50.0	" "	/0.9180	" "	" "	" "	25.0 %

Természetes az, hogy a drog kivonattartalmából nem mindig lehet következtetni annak hatóanyag tartalmára, mint látjuk a jelen esetben sem.



A Helleborein toxicologiai vizsgálata és a kumuláció mérése.

Helleborein értékmeghatározása békán:

Weese /42./ "Digitalis" c. könyvében, különböző békafajokon történő titrálási módszerekről azt írja, hogy a *Rana esculenta* digitális értékmeghatározására nem alkalmas.

Ha Weesenek ezen állítása helytálló lenne, hazánkban a digitális értékmeghatározása igen nagy nehezségekbe ütközne. /Hazánkban nem fordul elő./

Weiss /43./ vizsgálatai során megállapította, hogy a *Rana esculenta* kevésbé érzékeny, mint a *Rana temporaria* és sehol sem állítja azt, hogy az *esculenták* nem használhatók a szivre ható glycosidák titrálásánál. Krogh M. /44./ cikkében túlélő békaszíven vizsgálva a digitális hatású anyagokat, kísérleteihez csak *R. esculenta* szívét használta.

Tudtommal az Országos Közegészségügyi Intézet rendszeres ellenőrző munkálata során *R. esculentát* használ vizsgálataihoz. Értékmeghatározásomhoz 25-45 gr. közötti békákat /*R. esculenta*/ használtam, a békákat kísérlet előtt 24 órával a laboratóriumba hoztam, hogy a szobahőmérsékletét felvegyék. A meghatározás ideje alatt, békákat egyes üvegtartályokban tartottam és súlyuk megállapítása után a tartályokba fél cm. vizet öntöttem. Meg kell jegyeznem, hogy a kísérleteimet ősszel beszerzett *R. esculentákon* végeztem, február,



illetve március hóban.

Előzetes kísérleteknél egy és ugyanazon koncentrációt, három békának adtam be a hasi-nyirokzsákába fecskendezve s a kísérlet eredményét három, ill. 24. óra múlva olvastam le. Ezen előzetes tájékoztató meghatározás után a letális dózis alatt és felett 20 %-kal 12-12 békának adtam be a Helleborein oldatából, illetve H. nigerből, különböző módon előállított tinkturákból, oly módon, hogy mindig az iniciálandó oldatot, illetve tinkturát higitottam; így a békák minden esetben pro 100 gr. számítva, 0.01 ccm. kaptak a szokásos módon, majd a határokat szűkítve, a békák számát emelve állapítottam meg LD<sub>50</sub>.

A kísérleti eredmények alapján a dózis-hatás görbe, ill. abból letális dózis 50 %-a különböző módon állapítható meg. Gyakorlatban igen jól bevált M o l l e r /45./ grafikus módszere, mely gyors és egyszerű volta miatt gyakorlatilag nagyon megfelelő a nehézkes és hosszadalmas statisztikai számításokkal szemben. Ez az eljárás Moller nyomán a következőkben foglalható össze: A koordináta rendszer abscissáján a dózisokat /mg./100 gr. béka/ Ordinátáján pedig a mortalitás százalékot tüntetjük fel. Az egyes kísérletileg megállapított pontokat a koordináta rendszerében megjelöljük, melyeknek abscissája az összes adott dózisok középértéke, ordinátája pedig az összes talált mortalitások középértéke. A dózis hatás-görbét már most ezeken a pontokon fektetjük át, oly módon, hogy kb. egyforma távolságra haladjon el az egyes experimentális pontok mellett.



Ebből a görbéből az 50 %-os mortalitásnak megfelelő dosis, /LD<sub>50</sub>/ mely az értékmeghatározás számításának alapját képezi, közvetlenül leolvasható.

II. és III. sz. alatt előállított Helleborein LD<sub>50</sub>-át coordinata rendszerben ábrázolva láthatjuk az 5, illetve a 6. sz. mellékleten. Az alábbi táblázaton adom összefoglalva a különböző galenikus készítmények LD<sub>50</sub>-át .

A festvényeket 70 %-os alkohollal készítettem a Ph.H.IV. megfelelő cikkelye szerint az infusumot a gyógyszerkönyv Decocta et Infusa cikkelyének második bekezdése szerint állítottam elő. A LD<sub>50</sub>-át nem az infusum százaléka számítottam, hanem a tiszta drogra értékeltem.

A galenicum készítési módja	LD <sub>50</sub> mgr. drog/100	
	3 órás	24 órás
Infusum	3.3	2.35
Áztatás	2.8	2.60
Percolálás	2.5	2.25
Soxhlet	2.0	1.80

Összehasonlítás képen itt közlöm a H. nigerből, illetve a H. purp.-ból előállított Helleborein értékmeghatározását:

Glycosida előállításához felhasznált H.faj	3 órás	24 órás
H. niger /II./	1.1	-
H. purp. /III./	0.85	0.80





Ha összehasonlítjuk a fenti értékeket, azt látjuk, hogy

I. A H. purp.-ból előállított Helleborein hatásában kisé-  
sé gyengébbnek bizonyult, mint a H. nigerből előállított ezen glyco-  
sida. Bár e két hatóanyag a kémiai vizsgálatoknál azonosnak mutat-  
kozott. Ennek részben oka az, hogy a készítmény nem annyira volt tiszt-  
ta, /aetherrel történt a kicsapás/ másrészt, hogy az értékmeghatáro-  
zást ebben az esetben április hóban beszerzett békákon végeztem.

II. Azt látjuk, hogy az infusum hatásánál Helleborein  
csak háromszor erősebb, mi azt jelentené, hogy a drogban 30 % olyan  
hatóanyag van, mely a Helleborein hatásának felel meg.

A Soxhlet szerint készült tinctura, közel 60 % Helle-  
borein jelenlétét mutatja a drogban.

Erre a körülményre és ennek magyarázatára 49. oldalon  
vissza fogok térni.

#### A Helleborein értékmeghatározása macskán:

Az értékmeghatározásokat H a t c h e r - B r ó d y-/46./  
nak, d e L i n d v a n W i j n g a a r d e n /47./ által módosított  
methodusa szerint végeztem. Az infundált folyadék koncentrációja min-  
den esetben 1:10,000-es higitású volt. A macskák súlya 2120 gr.-tól  
2370 gr.-ig változott.

Az állatoknak vérnyomása kísérlet megkezdésekor 140-150  
Hgm.-t mutatott. A kísérlet eredményeit a következő táblázatban fog-  
lalom össze:



Az alanti táblázatokban Let.dosis p. sziv, a sziv súlyára értendő.

Ssz.	Kísérleti idő tartama.	Bevitt infusio ccm.-ekben	Let. dosis pro kg.		Let. dosis p.sziv.	
			egyed. ért	közép ért	egyed. ért	közép é.
1.	36	34.15	1.47	1.42	0.388	0.378
2.	31	33.40	1.41		0.417	
3.	32	29.30	1.39		0.330	

A H. nigerből készített infusum értékmeghatározása macskán:

A kapott értékeket nem az infusum százaléka, hanem a tiszta drogra vonatkoztatom. Az értékmeghatározást 1500-3100 gr.-os macskákon végeztem, a már előbb említett módosított eljárással.

Ssz.	Kísérleti idő tartama.	Bevitt infusio ccm.-ekben	Let. dosis pro kg.		Let. dosis p.sziv.	
			egyed. ért	közép ért	egyed. ért	közép é.
1.	72	98.0	5.90	8.592	1.29	1.80
2.	17	23.2	9.20		2.00	
3.	20	20.2	6.33		1.50	
4.	21	20.4	11.90		1.97	
5.	16	15.1	10.20		2.22	
6.	46	49.2	11.60		2.54	
7.	23	23.4	5.02		1.12	

A H. nigerből készített percolatum /70 %-os alkohol/ értékmeghatározása macskán:

Ezen meghatározást is azzal a methodussal végeztem, melyet már fentebb említettem. A macskák súlya 1480 gr. és 2680 gr.



között ingadozott.

Ssz.	Kísérleti idő tartama.	Bevitt infusio ccm.-ekben	Let. dosis pro kg.		Let. dosis p.sziv.	
			egyes ért	közép ért	egyes ért	közép é.
1.	20	20	8.79	6.42	2.13	1.56
2.	11	17	6.00		1.37	
3.	35	33.4	4.60		1.076	
4.	48	50.8	6.30		1.689	

A fenti értékmeghatározásból is azt láthatjuk - mint erre 47. oldalon is hivatkoztam, hogy a drogban olyan nagymennyiségű Helleborein hatásának megfelelő glycosida van, mi egyáltalán el nem képzelhető.

Ennek értelmében a Helleborusok gyökerében nem az a Helleborein fordul elő, melyet Husemann és Marme stb. és én is előállítottam, hanem egy másik hatóanyag mely valószínűleg az előállítás során "Helleborin"-né bomlott.

Vagy lehetséges az, hogy a drogban van egy olyan erős, szivvre ható glycosida, melynek előállítása eddig nem sikerült, sem a Helleborin, sem a Helleborein nyerésénél, ezek előállításakor nem választható le.



Ezen ismeretlen anyag felderítésére irányuló kutató vizsgálatok az Intézetben folyamatban vannak.

A 49. oldalon ritkitott betűkkel irt feltevésemet alátámasztja, az izolált békaszíven végzett kísérleteim eredményei is.

A 7. sz. fényképmellékletet /Helleborein 1:1000 Ringer oldatos higitás/ összehasonlítjuk a 8. sz. fényképmelléklettel, /Pulv. Rad. H. niger 1:1000 infusum./ azt láthatjuk, hogy az infusummal végzett kísérlet eredménye majdnem egyező a tiszta Helleborein hatással.

Ugyanezt láthatjuk akkor is, ha összehasonlítjuk a 9. sz. fényképmellékletet a 10. sz.-val.

A fent irt mellékleteken jól látható a H e l l e b o - r e i n h a t á s á r a k i f e j l ő d ő t t s y s t o l e s c o n t r a c t u r a .

Ismeretes tény az, hogy a szivreható glycosidák toxicus dosisa a patkányra jóval nagyobb, mint a békára, vagy akár a macskára nézve.

Hogy a drogban nincs-e valami idegmeleg, mi az infusumba és a tinkturába bekerülhetne, elvégeztem patkányokon a következő tájékoztató toxicitási vizsgálatokat.

Az állatok súlya 70-130 gr.-ig változott. Per oralis-an kezelt állatok a kísérlet előtt 48 óráig éheztetve voltak. A Helleboreint 2 ccm. oldatban gyomorsondán át vittem be. Az infusumot nem a százalékos higitásra, hanem a drogra értékeltem.



Sz.	Dosis mgr./100.	Adásmód.	Tünet.
1.	2.5	i.v.	Kevéssé toxicus.
2.	5.0	"	Toxicus.
3.	7.5	"	Erősen toxicus. 2' múlva a hátonfekvést tűri. Majd lassan javul.
4.	10.0	"	Pár másodperc után kimult.
5.	10.0	"	" " " "
6 <sup>x</sup>	100.0	"	Semmi toxicus hatás.
7 <sup>x</sup>	100.0	"	" " "
8.	30.0	s.c.	Kevéssé toxicus.
9.	50.0	"	15' után hátonfekvést tűri. 16 órán belül kimult.
10.	"	"	" " " " " " " "
11 <sup>x</sup>	30.0	"	Semmi toxicus hatás.
12.	100.0	"	" " "
13.	20.0	per.os.	" " "
14.	40.0	"	" " "
15.	100.0	"	" " "
16.	300.0	"	Kevéssé toxicus.
17.	400.0	"	Hat órán belül elpusztult.

Megjegyzés: x-al jelölt állat infusumot /Ph. H. IV. szabályai szerint frissen készült/ x, jelölt állat Soxhlet szabályai szerint készült tinkturát kapott.



A fenti táblázat azt mutatja, hogy a H. gyökerében jelenlévő, egyenlőre ismeretlen hatóanyag, szintén szívreható, nem pedig idegméreg, mert a patkányok ezzel szemben is éppen olyan nagy resistenciát mutatnak, mint általában, a szívreható glycosidáknál várható is.

#### A k u m u l a t i o m é r é s e :

Az irodalomban a Helleborein kumulációját illetőleg, használható adataink nincsenek. Ez irányban is végeztem, tájékoztató meghatározásokat tiz macskán, /súlyuk 1600-3100 gr. között változott/ oly módon, hogy aether narkosisban a vena femoralisba infusio alakjában bevitettem fél Hatcher dósiszt, /20 perc alatt cca. 20 ccm.-t/ majd 2 x 24, illetve 4 x 24 óra múlva tovább titráltam Hatcher-Bródy methodusával, de Lind van Wijngaarden módosítása szerint. Az eredményt következőkben adom középértékben:

2 x 24 óra alatt k i ü r ü l t : 24.47 %

4 x 24 óra alatt " 61.25 %

2 nap alatt nagyobb a kumul., ellenben 4 nap alatt több Helleborein eliminalódik a digitexinből.

#### E l e k t r o k a r d i o g r a m m o s v i z s g á l a t o k :

Az irodalomban a Helleborein hatásának EKG.-os képe még ismeretlen, másrészt ezen vizsgálattal az általam talált kumulatio értékének alátámasztására és a Helleboreinnek szivre történő hatásának igazolására végeztem a EKG.-os vizsgálatokat.

A vizsgálat eredményét a 13. sz. fényképmelléklet mutatja.

I. a felvétel 1,2,3, elvezetésből történt. Az állat normális EKG-ja.



II. fél Hatcher dosist kapott i.v. a felvétel előtt 5 órával. Az ismert "digitalis hatás" kifejlődését láthatjuk.

III. az előbbi fél Hatcher dosis után készült felvétel három elvezetéssel. "Digitalis hatás" már nem annyira kifejezett, de még mindig szembetűnő.

IV. az előbbi felvétel után 5 x 24 órával készült kép szintén három elvezetésből. "Digitalis hatás" nem látható. Az EKG I. sz. felvételt mutatja. Mi megfelel a kapott kumuláció értékeinek is.

A kumuláció értékére kapott eredményeket alátámasztja egy másik macskáról készült EKG felvétel is. Ebben az esetben az állatnak 2/3 Hatcher dosist adtam i.v.-an. Ennél a macskánál az utolsó felvételnél /az előbbi IV. sz. felvétel idejében készült ez a kép is./ még mindig látszott enyhe "digitalis hatás".

Meg kell jegyeznem azt, hogy a felvételeknél a macskákat nem altattam el, azok hason feküdtek mozdulatlanul. A macskák lábait leborotváltuk megfelelő helyen, majd ezt a részt aetherrel zsirtalanítottuk, physiologiás konyhasó oldatba mártottuk, szűrőpapírral beborítottuk, erre a részre ujezüstből készült fémelektrodot helyeztünk.

A felvételeket a szegedi Sport-orvosi Vizsgálóállomáson végeztük, melyért az Intézetnek ezen az uton is hálás köszönetemet fejezem ki.

Per os adott Helleborein, inf. rad. Helleborus niger és a Rad. pulv. Helleborus niger letalis dosisának meghatározása macskán.



A 49. oldalon irt feltevésemet alátámasztja a következő kísérlet, melyet 20 macskán végeztem és az alábbi eredményeket kaptam:

Helleborein per os adott letális adagja 20-szoros Hatcher dosis.

Infusum " " " " " 15.szörös " "

Pulv. r.H. " " " " " " " "

Az állatok 3-6 óra alatt elpusztultak, mielőtt hányás, hasmenés volt észlelhető.

#### Ö s s z e f o g l a l á s :

A H. nigerből, Theater módosított eljárásával nyert, Helleborein legkisebb halálos adagja békára /LD<sub>50</sub>/ 1.1 mgr./100 gr.; a macska Hatcher dosisa pedig 1.42 mgr./kgr.

Per os adagolva hatékonysága nagymértékben csökken: a let. dos. ekkor a Hatcher adag huszszorososa.

Isolált békaszíven tipikus digitalis hatást fejt ki, s hatékonysága ugyanazon nagyságrendbe kerül, mint a digitoxin, amennyiben 1:1000-hez higitásban 4', 1:10,000-hez higitásban 13' alatt idéz elő systoles contracturat.

A patkányok e hatóanyaggal is, mint általában a szivreható glycosidákkal szemben igen rezistensek. Halálos adagja i.v. 10 mgr./100 gr., s.c. 50 mgr./100 gr., per os 400 mgr./100 gr.

A kumulatio jelenségét kisebb mértékben mutatja, mint a digitoxin: a fél Hatcher dosisnak 48 óra alatt 24.47 %-t s 96 óra alatt már 61.25 %-át eliminálódik.



Az electrocardiograph-al végzett vizsgálataim hasonló eredményt mutattak: A fél Hatcher dosis után fellépő digitalis típusu EKG. elváltozások a 6. napon teljesen, a 2/3 Hatcher dosis után pedig ugyanazon időre csak részben fejlődtek vissza.

A gyökér galenikus készítményeivel végzett toxicitási és izolált békaszíven történő vizsgálatok igen meglepő eredményt adtak.

Soxhlet szab. szerint készült alkoholos tinctura formájában 2.00 mgr. drog volt békán annyira toxicus, mint 1.1 mgr. Helleborein. Az alkoholos percolatumból 2.5 mgr., az alkoholos maceratumból 2.8 mgr., az infusumból pedig 3.3 mgr. volt megfelelő a fenti értékek. Hasonló értékeket mutattak a macskákon kapott eredmények, valamint az izolált békaszíven végzett kísérleteim is. A

A drog tehát úgy hat, mintha 30-60 % Helleboreint tartalmazna. Mivel az eddigi szerzők legfeljebb 2.6 % Helleboreint találtak a drogban, így kétségtelen tehát, hogy a gyökérben a Helleboreinnél sokszorta hatékonyabb, egyenlőre ismeretlen, anyag is van jelen. Hogy ez az ismeretlen anyag szívre ható szer, arra mutat közvetve az a körülmény, hogy a patkányok a drog galenicus készítményeivel szemben is resistensek voltak. Közvetlenül bizonyítja az a tény, hogy a drognak oly kis mennyisége is, melyben a Helleborein csak egészen hatástalan kis mennyiségben lehet jelen, igen kifejezett digitalis szerű hatást vált ki izolált békaszíven.



Ezen a helyen is őszinte köszönetet mondok az intézet vezetőjének, dr. Jancsó Miklós egyetemi ny. rk. tanár urnak, aki messzemenő támogatásával lehetővé tette munkám elvégzését.

Hálás köszönetemet fejezem ki dr. Dirner Zoltán egyetemi magán tanár, adjunktus urnak, e munka vezetéséért, ellenőrzéséért és értékes tanácsaiért.



I r o d a l o m :

- 1, Braun H.: Zur Physiopharmakognosie und Pharmakologie von *Crataegus oxyacantha*. /Deutsche Apoth.-Ztg., 1939, 66. sz./
- 2, Schlemmer F.: Untersuchungen über des Schöllkraut. /Heil. u. Gewürzpflanzen, 18. k., 2. f./
- 3, Fuchs, Hippokrates Sämtl. 2. 533; 3. 11, 389, 475, 476.
- 4, Bock: Kreutterbuch. 1565. 149. old.
- 5, Matthiolus: New-Kreuterbuch 1626. 418. old.
- 6, Haller: Medicin. Lexicon 1755. 756. old.
- 7, Osiander: Volksarzeneymittel. 357. old.
- 8, Hufeland: Enchir. medic. 274. old.
- 9, Schneider: Hufelands Journal. 93. 15. old.
- 10, Hauff: Württemb. med. Correspondenzbl. 1834. 18. sz.
- 11, Maclean: Hufelands Journal. 48. III. 407. old.
- 12, Wallis T. és Saunders A. 1924. The rhizomes of *Helleborus niger* and *H. viridis*. A comparative Study. The Pharm. Jour. and Pharm. IV. 59. London.
- 13, Neuber E.: 1904. Beiträge zur vergleichenden Anatomie der Wurzeln vorwiegend off. Pflanzen, mit besonderer Berücksichtigung der Heterorhizie der Dicotylen. Diss. Bern.
- 14, Tschirch A.: 1905. Ueber die Heterorhizie bei Dikotylen. Flora 94. köt. 68. old.



- 15, Rimbach A.: 1899, a. Beiträge zur Physiologie der Wurzeln. Berichte d. deutsch. bot. Gesellschaft. 17. köt. 18. old.
- 16, Alten H.: 1910. Zur "angeblichen Heterorhizie bei Dikotylen" Flaskämpers. Botanische Zeitung. 68. évf. 298. old.
- 17, Neuber E.: 1904. Beiträge zur vergleichenden Anatomie der Wurzeln vorwiegend off. Pflanzen, mit besonderer Berücksichtigung der Heterorhizie der Dicotylen. Diss. Bern.
- 18, Alten H.: L: 16,.
- 19, Freidenfelt T.: 1902. Studien über die Wurzeln krautiger Pflanzen I. Ueber die Formbildung der Wurzel vom biologischen Gesichtspunkte. Flora. 91. köt. 115. old.
- 20, Flaskämper P.: 1910. Unters. über die Abhängigkeit der Gefäss- und Sklerenchymbildung von äusseren Fakt. nebst einigen Bemerk. über die angebliche bei <sup>x</sup>Dikotylen. Flora. 1. köt. 181. old.
- 21, Helwig B.: 1928. Ueber die Frage der Heterorhizie bei Radix Valer. off. Berichte d. deutsch. bot. Gesellschaft. 46. köt. 595. old.
- 22, Kroemer K.: 1903. Wurzelhaut, Hypodermis und Endodermis der Angiospermenwurzel. Biblioth. bot. herausgeg. 59. füz.
- 23,24, Brandt W. und Wasicky R.: 1929. Erkennung u. Charakterisierung der im Arzneigebrauch befindlichen pflanzlichen Inland u. Auslanddrogen. Handb. d. prakt. u. wissenschaft. Pharmazie. 5. köt. 1. füz.
- x, Heterorhizie





- 25, Meyer A.: Ueber Acon.Nap.L.und seine wichtigsten nächsten Verwandten.Arch.d.Pharm.19.köt.241.old.
- 26, Tschirch A.:Angewandte Pflanzenanatomie. 1.köt.263.old.
- 27, Meyer A. :Beiträge zur anatomischen Syst.Ranunc.Bot.Hefte,Forsch. aus d. bot.Garten zu Marburg.
- 28, Kroemer K, : L.22.
- 30, Bastik, :Arch.der Pharm.266.köt.546.old.
- 31, Husemann und Marme: Über Helleborein und Helleborin.Liebigs Ann. 135.kötet.
- 32, Theater K. :Über die Glycoside der Wurzel von H.niger:Helleborein und Helleborin.Arch.der Pharm.235.köt.
- 33, Sieburg E. :Ueber Helleborein.Arch.der Pharm.251.köt.
- 34, Yagi S. :Helleborein Verhalten gegen Fermente.Arch.f.Exp.Path.u.Pharm. 68.köt.330.old.
- 35, Kobert R. : Ber. d. Deutsch. Pharmaz. Ges. 1912. 205. old.
- 36, Hoffmann: D. R. P. 605,073. Chem. Ztbl. 1935. I. 1093.
- 37, Schöbel W.: Über Inhaltsstoffe der Wurzel von H. niger und viridis; neue Alcaloide aus H. v.
- 38, Karrer W.: D. R. P. 605,073. Chem. Ztbl. 1929. II. 54.
- 39, Fischer M.: Tanulmányok a Helleborein nevű Glykosidról. Diss. Bp.
- 40, Cuckovis D.: Adatok a Helleborus Atrirubens pharmacognosiajához. R.:Gy.-tud Társaság ért. XV. 6.
- 41, Hager : Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. I.köt. 77.old.



42, Weese H.: Digitalis G. Thime, Leipzig 1936.

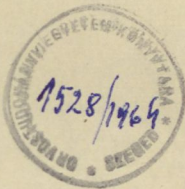
43, Weis E.: Österreichisches Sanitätswesen 1912/II. 161. old. és Pharm.  
Post. 1912. 420.

44, Krogh M.: C. R. Soc. Biol. 84. k. 1921. 143. old.

45, Moller K. O.: Quart. Journ. Pharm. a. Pharmacol. 1936. 7.old.

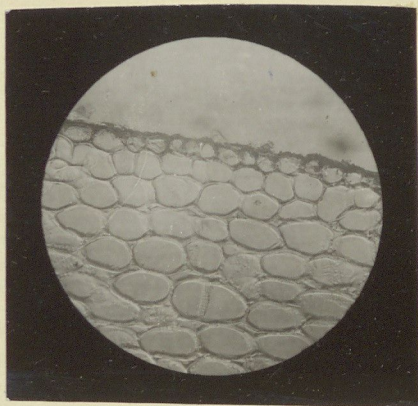
46, Hatcher R. and Brody: Biologische Standardisierung von Drogen.  
Amer. J. Pharmacy. 82 köt. 360. old.

47, Wijngaarden C.: Untersuchungen über die Wirkungsstärke von Digitalispräparaten. Wertbestimmung an der Katze. Arch. f. exper. Path. 112. köt. 252. old.

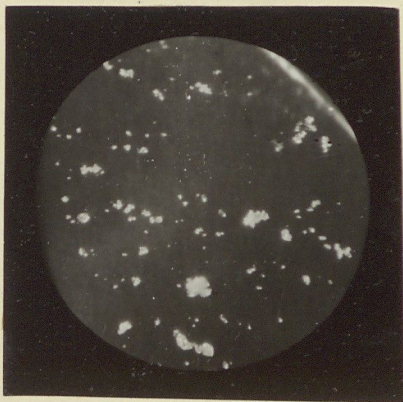




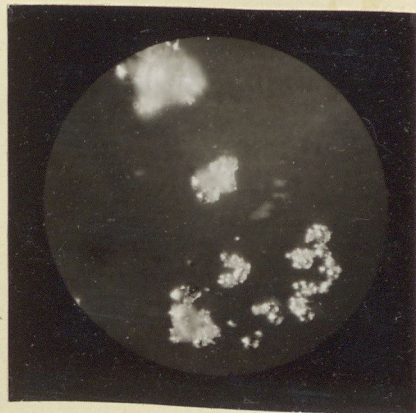
M e l l é k l e t e k .



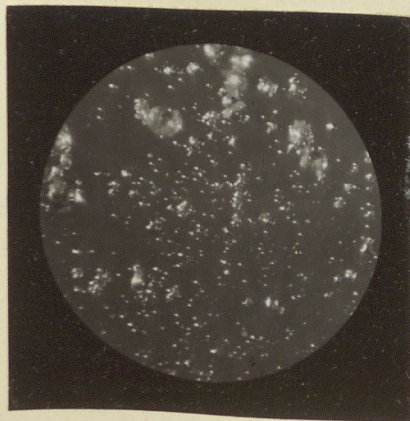
1., H. purp. metadermissel borított gyökere.



2., Helleborein /II./ 120-168° C.

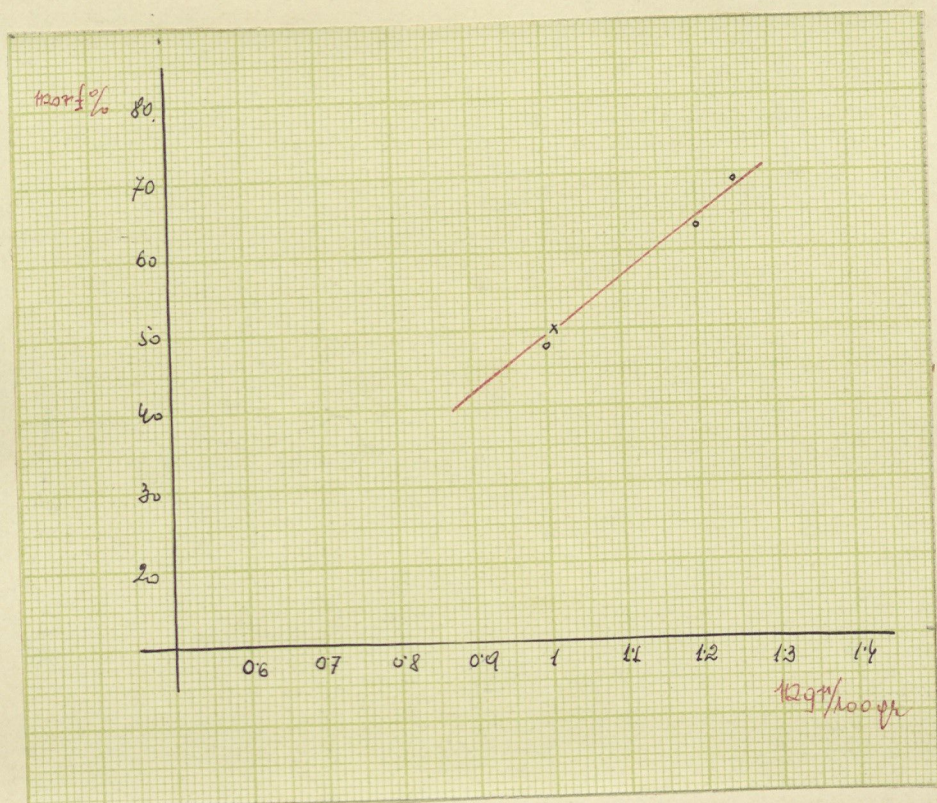


3., Helleborein /II./ 168-170° C.

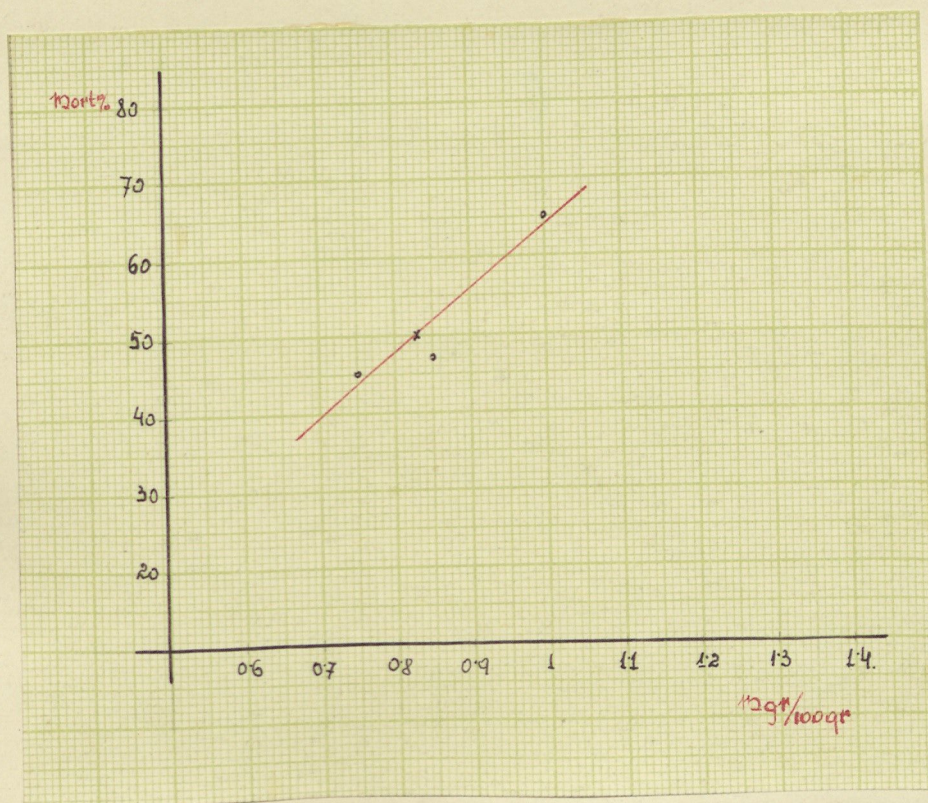


4., Helleborein /II./ 170-175° C.





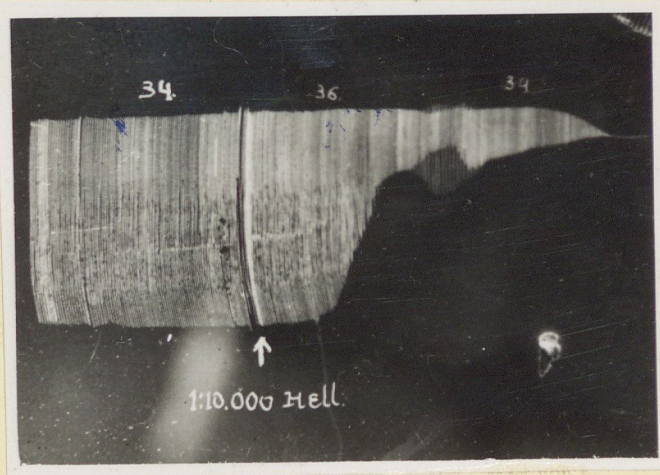
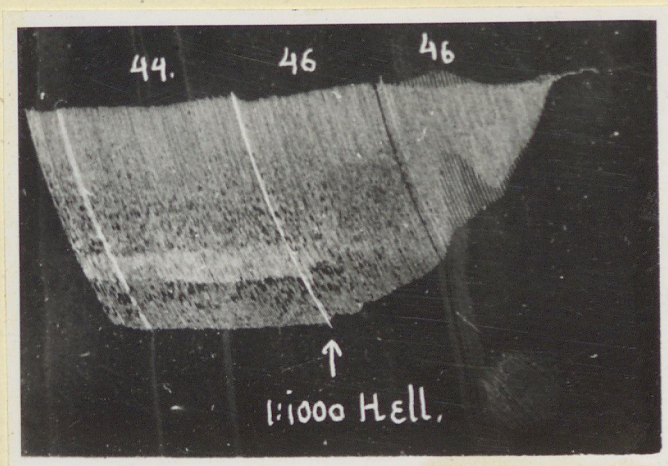
5., H. nigerből előáll./II./ Helleborein LD<sub>50</sub>.



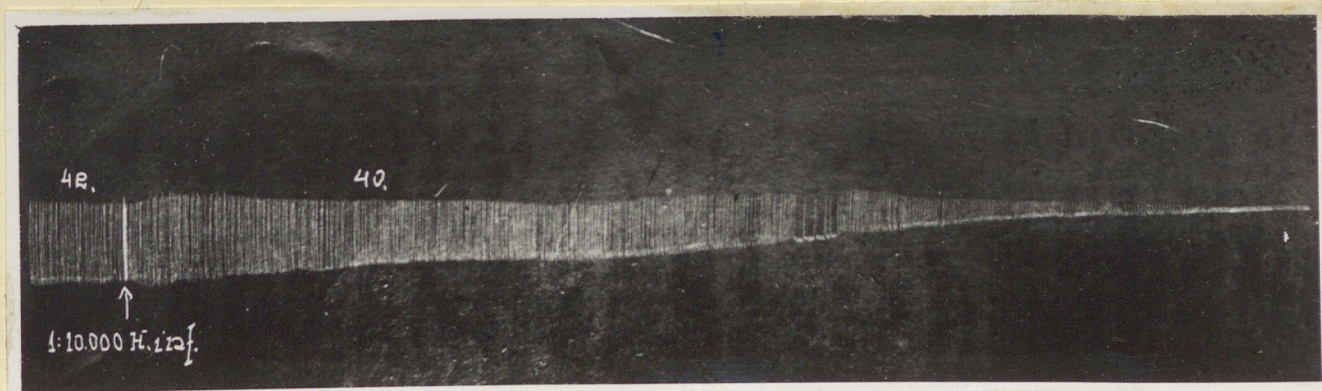
6., H. purp.-ből előáll. /III./ Helleborein LD<sub>50</sub>.



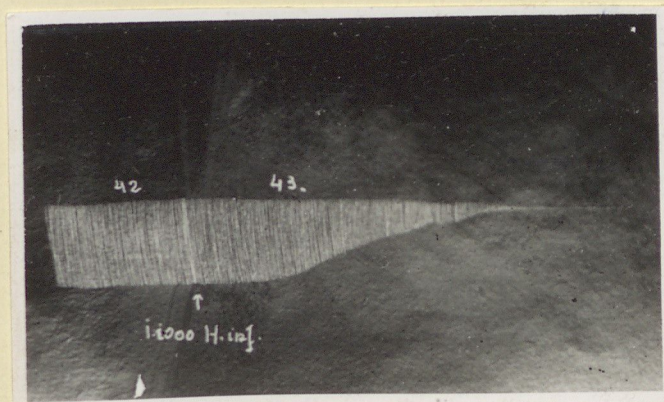
7., Helleborein /II./ 1:1000 Ringeres oldat.



9., Helleborein /II./ 1:10,000 Ringeres oldat.

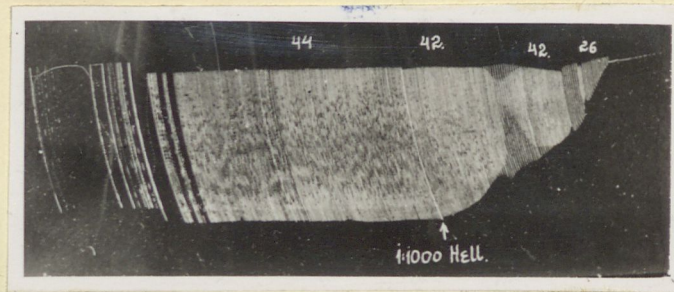


8., Inf. pulv. r. H. niger 1:10,000 /a drogra számítva./

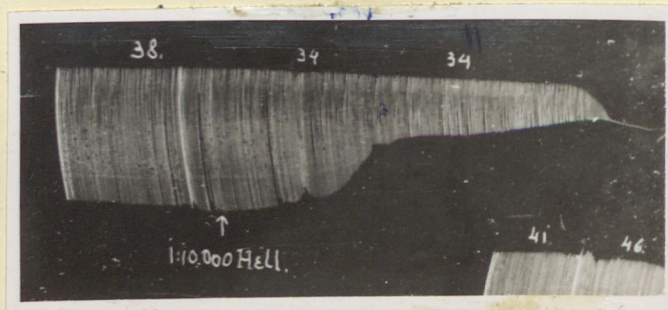


10., Inf. pulv. r. H. niger 1:1000 /a drogra számítva./

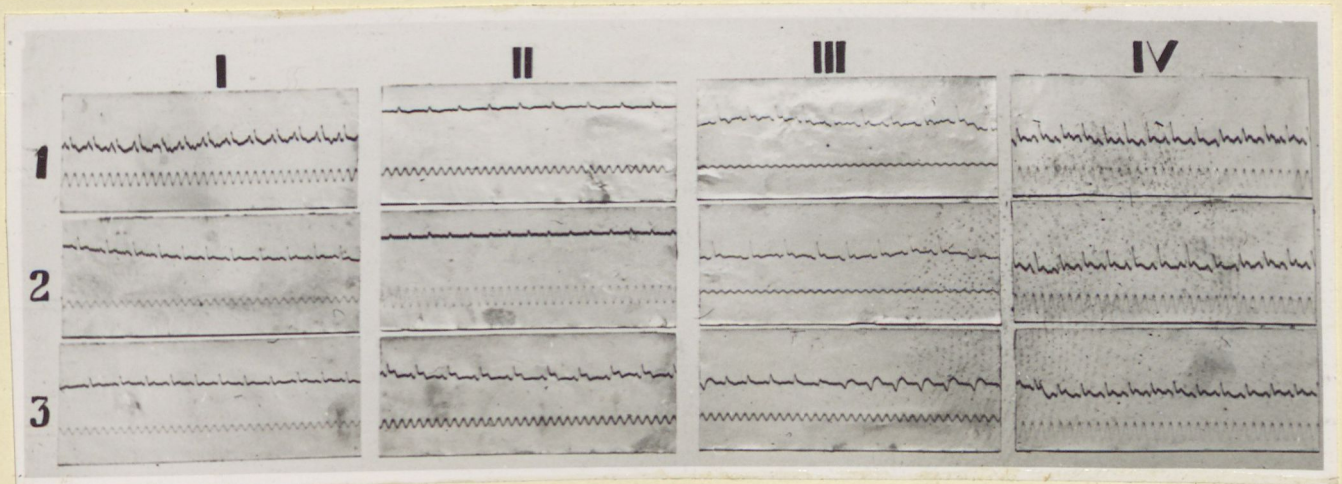




11., Helleborein /III./ 1:1000 Ringeres oldat.



12., Helleborein /III./ 1:10,000 Ringeres oldat



13., Elektrokardiogramm.